

ENKELE ASPECTEN
VAN DE
ZIEKTE VAN PARKINSON

J. J. KORTEN

ENKELE ASPECTEN VAN DE ZIEKTE VAN PARKINSON

PROMOTOR: PROF.DR. J.J.G.PRICK

ENKELE ASPECTEN VAN DE ZIEKTE VAN PARKINSON

(with a summary in English)

ACADEMISCH PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR
IN DE GENEESKUNDE

AAN DE KATHOLIEKE UNIVERSITEIT TE NIJMEGEN,
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS

MR. S.F.L. BARON VAN WIJNBERGEN,
HOOGLERAAR IN DE FACULTEITEN DER RECHTSGELEERDHEID
EN DER SOCIALE WETENSCHAPPEN,
VOLGENS HET BESLUIT VAN DE SENAAT
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN
OP VRIJDAG 31 JANUARI 1969 TE 16,00 UUR

DOOR

JOHANNES JOSEPHUS KORTEN

GEBOREN TE WEERT

1969

THOBEN OFFSET NIJMEGEN
Drukkerij Uitgeverij

Aan Anneke
en de kinderen

Voor het afdrucken van de figuren 2 en 3 werd bereidwillig toestemming verleend door Prof.Dr. J.J.G.Prick, hoofd van het Psychopathologisch en Neurophysiologisch Laboratorium, Berg en Dalseweg 105, Nijmegen.

Voor de vervaardiging van deze en de overige figuren zijn wij dank verschuldigd aan de heer N.G.Dijkstra. Tevens danken wij mej.W.Greup voor haar toegewijde hulp bij het gereedmaken van het manuscript en Dr.J.L.Slooff, die behulpzaam was bij het vervaardigen van enkele preparaten.

INHOUD

INLEIDING	11
HOOFDSTUK I.	
DE BIOGRAFISCHE ANAMNESE	13
Inleiding	13
Exemplarische beschrijving van enkele patiënten	18
De biografische anamnese van de paralyse agitans-zieke	33
Paralyse agitans en constitutie-type	40
Persoonlijksstructuur en intelligentie	43
Poging iets anders te zeggen omtrent de persoonlijkheids- structuur van de Parkinson-patiënten	43
HOOFDSTUK II.	
KLINISCHE ASPECTEN VAN DE ZIEKTE VAN PARKINSON	49
Inleiding	49
Frequentie van het Parkinson-syndroom: Erfelijkheid	49
Symptomatologie van de ziekte van Parkinson	50
- prodromale fase	50
- manifeste fase	54
1. motorische verschijnselen	55
- hypokinesie	55
- rigiditeit	64

- tremor	67
- stoornissen voortvloeiend uit hypokinesie en rigiditeit: secundaire skeletdeformiteiten	70
2. sensorische verschijnselen: reukstoornissen	71
3. vegetatieve verschijnselen	73
- reflexen	75
- sensibiliteit	75
Differentiële diagnose	75

HOOFDSTUK III.

DE NERVALE FUNCTIONEEL-STRUCTURELE FUNDERING VAN DE SOMATO- EN PSYCHOMOTORIEK	77
Inleiding	77
Terminologie	77
Embryologie	78
Structurele verbindingen die betrekking hebben op de motoriek	79
Corticosubcorticospinale verbindingen	85
Corticospinale verbindingen	87
Het segmentale niveau	88
Ascenderende informaties uit de periferie	90
Ascenderende reticulaire systemen	92
Conclusie	94

HOOFDSTUK IV.

OVER DE MOGELIJKE FYSIOLOGISCHE ONTSTAANSVOOR- WAARDEN VAN HYPOKINESIE, RIGIDITEIT EN TREMOR	97
Inleiding	97
De hypokinesie	97

- het technisch aspect	97
- de intentionele verbondenheid met de wereld	100
- conclusie	103
De rigiditeit	104
- hypertonie en perifere reflexboog	104
- centrale regulering van de fusimotore componenten	106
- een fysiologisch model van spasticiteit en rigiditeit	106
- separate centrale beïnvloeding van het gamma-systeem	108
- is gamma-activiteit starter van alfa motoneuronen?	115
- conclusie	117
De tremor	118
- op zoek naar het anatomofysiologische correlaat	118
- cortico-subcortico-thalamo-cortex circuit	122
- tremorogeen mechanisme	123
- conclusie	126

HOOFDSTUK V.

FARMACOLOGISCHE EN BIOCHEMISCHE ASPECTEN VAN DE ZIEKTE VAN PARKINSON	127
Inleiding	127
L-dopa en de ziekte van Parkinson	130
Het reserpine-model	132
Catecholaminen, acetylcholine en de ziekte van Parkinson	133
Serotonine en het Parkinson-syndroom	139
Catecholaminen en een farmacologisch model van de endogeen manisch depressieve psychose	141
Het farmacologische Parkinson-model en de medicamenteuze therapie	141

HOOFDSTUK VI.

DE THERAPIE	149
Medicamenteuze therapie	149
Fysiotherapie	150
Logopedie	153
Stereotactische ingrepen	153
Individuele psychotherapie	158
Sociaal-psychiatrische begeleiding	158
Conclusie	159

HOOFDSTUK VII.

SLOTBESCHOUWINGEN	160
 SAMENVATTING	 167
 SUMMARY	 170
 LITERATUUR	 173

INLEIDING

Sinds 1817 werden talrijke onderzoekers geboeid door het enigma van het Parkinsonsyndroom. Een niet te overziene hoeveelheid publikaties vanuit verschillende sectoren van wetenschap zag het licht. Recente fysiologische en farmacologische studies brachten enige opheldering op technisch niveau, doch alle inspanningen ten spijt is het mysterie van de idiopathische ziekte van Parkinson nog niet ontsluit.

Een belangrijk aspect heeft ons inziens te weinig aandacht gekregen, nl. dat de ziekte van Parkinson een exclusief humane ziekte is, waarin de suggestie geïmpliceerd is, dat typisch menselijke factoren een rol kunnen spelen bij de genese van het syndroom. Dit aspect is in ons land reeds door Lit en Prick nader bestudeerd. Ook wij zijn van mening, dat het gedrag van de paralyse agitans-zieke verstaan kan worden als een weerspiegeling van een typisch humane problematiek, in die zin, dat problemen op personaal niveau geëxprimeerd kunnen worden op het vóór-persoonlijke vlak van de lichamelijke subjectiviteit, of minstens als zodanig zich laten interpreteren.

De materiële cerebrale condities welke correleren met het hypokinetisch-rigide symptomencomplex bij mens en dier vertonen geen opvallende discrepanties; op biochemisch, farmacologisch en fysiologisch vlak zijn parallellen duidelijk aanwezig. Op grond van een literatuurstudie, die zeker geen aanspraak op volledigheid kan en wil maken, hebben we een schets willen geven van de functionele cerebrale organisatie, die dit merkwaardige gedrag ondersteunt.

De ervaring in de kliniek, dat de intensiteit van het motorische syndroom varieert met de aard van de pathische relatie met de Mitwelt, bracht ons er toe het pathologische gedrag vanuit deze hoek te belichten. Langs participerende weg hebben wij getracht de pathische instelling van de patiënten ten aanzien van hun wereld enigermate te evalueren. De patiënten zelf gaven ons bovendien inzicht in hun emotionele huishouding door mededeling van hun belevingen in de onderscheiden situationele omstandigheden.

Wij hebben ons hierbij beperkt tot de genuine paralyse agitans.

Tenslotte enige terminologische opmerkingen: in deze publikatie worden de omschrijvingen 'Idiopathisch Parkinsonisme', 'Ziekte van Parkinson', 'Parkinsonziekte', 'Parkinsonlijden', 'Paralysis agitans' en 'Genuine Parkinsonisme' als synoniemen gebruikt. 'Familiair Parkinsonisme' is een sub-groep. Met 'Parkinsonisme' bedoelen wij al die toestanden, welke een sterke gelijkenis vertonen met de ziekte van Parkinson, maar waarvoor momenteel in het algemeen een exogene niet psychische, causerende factor wordt aangewezen. De klinische verschijningsvorm zullen we, ongeacht de genese, aanduiden als 'Parkinson-syndroom'.

HOOFDSTUK I

DE BIOGRAFISCHE ANAMNESE

INLEIDING

Aan de door James Parkinson (1817) op excellente wijze beschreven ziekteverschijnselen voor zover die in de vegetatief-animale sfeer gelegen zijn, kan men momenteel nauwelijks iets toevoegen. De manier waarop hij het naar hem genoemde ziektebeeld karakteriseerde, getuigt van een opmerkelijk waarnemingsvermogen. Des te merkwaardiger is het, alhoewel begrijpelijk in het licht van zijn epoche, dat hij niet rept over het gemoedsleven van zijn patiënten. Het zijn vooral de grote klinici uit de Franse en Duitse school geweest (o.a. Charcot, Vulpian, Brissaud, Janet, Oppenheim, Strümpell, Förster) die op de grote invloed van emoties op het ontstaan en de verergering van het Parkinsonlijden gewezen hebben. In 1922 beweerde Hauptman dat de ziekte van Parkinson in de grond een stoornis in het affect-leven was.

Smith Ely Jelliffe schreef in 1933 in het Internationale Zeitschrift für Psychoanalyse en later (1940) in de Psychoanalytic Revue over de onbewuste vijandige houding van de Parkinsonlijder en beveelt de studie aan van 'the conflict between old instinctive desires which disturb relation to the object and the defenses of the ego burdened with anxious feeling of guilt'. Booth onderzocht in 1935 een dertigtal Duitse paralysis agitans-lijdende en breidde de groep in 1948 met 36 Amerikaanse patiënten uit. Het was hem opgevallen, dat de patiënten uitwendig opmerkelijk veel op elkaar leken en dat zij allen een strenge opvoeding hadden gehad, waaraan zij zich overigens goed hadden kunnen onderwerpen. Zij bereikten vaak hoge posities door grote 'sachhafte' activiteit en waren graag onafhankelijk. Ze waren bescheiden, altruïstisch en werden erg gewaardeerd door hun medemensen. Naar zijn mening identificeren de zieken zich sterk met de dominerende ouder en is de directe aanleiding tot het optreden van het syndroom gelegen in een verstoring van het evenwicht tussen de behoefte aan zelfstandigheid en hun strenge sociale geweten.

Irving Sands (1942) introduceerde het begrip 'masked personality'

om de premorbide karakterstructuur van de Parkinsonlijder te omschrijven. Hij bestudeerde vooral de sociale houding van zijn patiënten en kwam tot de conclusie dat 'these individuals have learned at first to suppress and later to repress emotional reactions to the extent of successfully concealing the continuous turmoil that exists within them'. De klinische Parkinsonlijders vertonen naar zijn mening het omgekeerde patroon: zij zijn klagerig, veeleisend, op zichzelf narcistisch geconcentreerd en waarderen nauwelijks wat men voor hen doet.

Met betrekking tot de motore en psychische beelden van het post-encefalitische Parkinsonisme zagen talrijke publikaties het licht. Vermelden willen wij slechts de studies van Von Economo (1931), Schlesinger (1925), Ewald (1925), Goldstein (1925), Stern (1928), John (1942), Matarazzo (1955), Mitscherlich (1960). Deze korte reeks van de ons inziens belangrijkste bijdragen, kan met het werk van tientallen andere auteurs worden uitgebreid. Ten onzent verdienen vooral de studies van de hand van Lit en Prick aandacht.

Lit schreef in 1956 een proefschrift getiteld 'Extrapyramidaal syndroom of situatief gedrag'. Op grond van een literatuurstudie komt hij tot de conclusie, dat een verklaring van de Parkinsonsymptomatologie met behulp van neuroanatomische en neurofysiologische verworvenheden niet bevredigend gelukt. Het ligt voor de hand, dat de gedachte aan een psychogenese, eerst aanvaard, later heftig ontkend, weer terrein wint. Lit onderzocht 50 paralyse agitans patiënten. Met betrekking tot hun levensloop en levenshouding concludeert hij, dat deze patiënten

1. gekarakteriseerd worden door een voorzichtige en angstvallige aanpassing aan de mensen.
2. veelal sinds hun jeugd neigen tot een houding van passiviteit en afhankelijkheid, die zich vooral manifesteert in een binding aan en identificatie met de moeder. Zij blijven pueriel en verlangend naar de kinderlijke geborgenheid.
3. timide en inschikkelijk zijn en bang om anderen te kwetsen.
4. gekweld worden door een constante angst en onzekerheid, die zij angstvallig verbergen.
5. een adequate belevingsinhoud hebben, doch een gereserveerde, gedistantieerde en geobjectiveerde wijze van beleven hebben, waardoor ze in hun reacties spontaniteit en impulsiviteit missen.
6. een nuchtere, gedistantieerde, niet-vitale seksuele contactname kenmerkt.
7. een sterke gewetensfunctie hebben, die hen opjaagt en hen vaak dwingt tot daden die met hun eigen belangen in strijd zijn.

8. conservatief zijn; nieuwigheden verstoren hun gebondenheid aan de oude vertrouwde gang van zaken.
9. ondanks hun altruïsme grote moeilijkheden hebben met het leggen van intermenselijk contact. Zij uiten zich ongaarne en moeilijk.
10. sterke minderwaardigheidsgevoelens hebben.
11. in hun sociale aanpassing formeel uitstekend slagen, doch verantwoordelijkheid mijden. Zij zijn zeer gevoelig voor waardering of afkeuring door anderen. Het zijn harde werkers.
12. een taai doorzettingsvermogen hebben in hun werk en consciëntieus zijn.
13. ook reeds in de premorbide fase een achterblijven van expressiemogelijkheden en -middelen die een sterke kwalitatieve overeenkomst vertonen met de motoriek van de psychasthenicus.
14. een verlies tonen van spankracht en vitale dynamiek.

Lit meent, dat het syndroom van Parkinson gemakkelijker fenomenologisch te verstaan is dan anatomisch te funderen. De premorbide persoonlijkheid heeft naar zijn mening zonder uitzondering belangrijke kenmerken van de psychasthenie. Het aspect van de wereld houdt voor hen geen vanzelfsprekende uitnodiging in, maar een bedreiging. Onlosmakelijk hiermee verbonden is een gedistantieerde en dus onvolledige wijze van beleven en een onvoldoend uitingsvermogen. Dit bestaat reeds sinds hun jeugd. Verdringing en onderdrukking voorkómen een emotionele reactie, maar als de impuls tot zelfhandhaving verzwakt (die de directe oorzaak voor en het doel van het uitstel van de affectieve reactie vormde) ziet men subjectieve klachten over gespannenheid en innerlijk beven ontstaan, gepaard gaande met een verhoogde spiertonus. Het verlies van het streven tot zelfhandhaving impliceert een breuk in de relatie tussen persoon en wereld, die zich bij zijn patiënten manifesteerde in een isolering van het Ik door objectivering en distantiëring. Onder andere kwam de beperking van het contact-nemen tot uiting in de objectiverende attitude bij het waarnemen in de Rorschach-situatie.

De motorische verschijnselen zijn verstaanbaar als een gestoord gedrag, dat zich constitueert in een geheel eigen relatie tussen persoon en wereld, die in veel aspecten dezelfde is als die van de ouder wordende mens. De aspecten, die dit gedrag pathologisch maken, ontwikkelen zich niet onafhankelijk van de levensgeschiedenis, maar ontstaan met en zijn uitdrukking van een pathologische verwerking van een verandering in de relatie persoon - wereld door een vaak moeilijk ontwarbaar complex van exo- en endogene omstandigheden. Hieronder nemen de steeds gevonden anatomische afwijkingen een belangrijke,

maar nog onduidelijke plaats in.

Prick (1963, 1964, 1966ab) beschouwt het genuine Parkinsonisme s. paralysis agitans multiconditioneel veroorzaakt. Er is naar zijn mening een endogene-exogene Parkinsondynamiek; d.w.z. het genetisch tekort wordt gecombineerd vanuit de omgeving, die gekwalificeerd kan worden als een milieu, dat zijn grondkenmerken ontleent aan een omschreven sociaal-culturele levensstijl, die het in toom houden van het houdings- en bewegingsapparaat als een hoog sociaal-cultureel goed beschouwt. Men kan aldus in de pathogenese erfelijke en schijn-erfelijke aspecten onderscheiden.

De auteur gaat uit van de stelling, dat het extrapyramidale systeem van paralysis agitans-patiënten en van tot deze ziekte gepredisponeerde personen van huis uit deficiënt functioneert op grond van een erfelijk bepaalde dopamine-deficiëntie. Als argument voert hij aan dat de basale somato-motoriek van veel gezonde leden uit Parkinson-families reeds in hun vroegste kindsheid afwijkt van de norm. Het trappelen, kruipen, staan, lopen, klimmen, hanteren, fluiten, benevens de fundamentele klankvorming e.a. zijn bij Parkinson-kandidaten nimmer optimaal. In sport en spel zijn ze houderig en onhandig. Ofschoon de beschreven somato-motore deficiëntie reeds in aanleg bestaat, komt ze door interactie met milieu-invloeden eerst tot vólle ontplooiing.

In de dialectische verhouding die een patiënt realiseert met zijn milieu kan men een subjectpool en een objectpool onderscheiden.

De mentale, rationele pool of objectpool van het Parkinson-bestaan is hypertrofisch. Er is een geaccentueerd reflexief- en zelfbewustzijn en een sterke Ideale-Ik-functie. De specifiek-menselijke uitingen van het bestaan zijn bij de Parkinsonkandidaat en de manifeste paralysis agitans-lijder in tésterke mate tot ontwikkeling geraakt. Dit komt naar voren in de hyperplastische karaktereigenschappen, die als een karikatuur fungeren van een optimaal ontplooid mensbeeld. Zij kenmerken zich door hoffelijkheid, beleefdheid, eerlijkheid, betrouwbaarheid, rechtschapenheid, arbeidzaamheid, plichtsbesef, altruïsme, nauwgezetheid, gewetensvolheid, sterke sociale aspiraties, gekoppeld aan een geaccentueerde sociale geldingsdrang met vermijding de ander tekort te doen. Het zijn moreel fatsoenlijke, veelal te verantwoordelijke, doch innerlijk agressieve, star volhoudende 'Streber', behept met een sterk normenbesef en waardebeleven. Verder vertonen zij perfectionisme, conservatisme, formalisme, zakelijkheid, halsstarrigheid, zuinigheid, voorkeur tot motor-bezig-te-moeten-zijn, op basis van een innerlijk-dwangmatig-hiertoe-aangezet-worden. Door de bank geno-

men hebben ze een té rationele, té zakelijke levensinstelling. Deze objectpool van het Parkinsonbestaan correleert met een hyperplastische activiteit van de prefrontale isocortex.

De subjectpool kan men ook als de pathische, sensitieve of vitale pool van het bestaan bestempelen. Hier zijn de natuurlijke, vitale behoefte-spanningen van het subject gecentreerd, die bij de Parkinsonkandidaat en de manifeste paralyse agitans-lijder slechts als zwakke levensmanifestaties bestempeld kunnen worden. Ze verkeren bovendien in een dysharmonie met de schijnsterke Ik-functies, welke laatste gezien moeten worden als een reactie op de onderontwikkeling van de subjectpool. De natuurlijke, vitale behoeftespanningen worden op het subcorticale niveau van het centrale zenuwstelsel in interactie met het rhinencefalon georganiseerd.

Anders uitgedrukt: binnen het pre-Parkinson bestaan is er een dysharmonie tussen de onbewuste en bewuste sfeer van het bestaan. Een spastische en hypertrofische schijnsterke bewuste sfeer (schijnsterk-Ik) staat tegenover een hypoplastische onbewuste sfeer (zwak Es) zonder dat deze beide een gunstige invloed op elkaar uitoefenen.

Prick brengt de emotioneel-affectieve stoornis in eerste instantie in verband met hun beperkte somatomotoriek wat minderwaardigheidsgevoelens in de hand werkt. Daarnaast spelen pedagogische factoren een grote rol. De jeugdige Parkinsonkandidaat die reeds van zichzelf tot overdreven angst neigt, wordt vanuit zijn leefmilieu in zijn eigen angsten versterkt, waardoor deze zich steeds meer accentueren. Naarmate zijn angst groeit, wordt zijn basale somatomotoriek slechter en dit doet zijn angst weer toenemen. En hiermee is bij het kind een fuikmechanisme tot stand gebracht, dat in toenemende mate tot innerlijke emotionele stuwning aanleiding geeft, hetgeen tot een min of meer habituele stress kan uitgroeien.

Het Parkinson-milieu ontleent zijn grondkenmerken aan een omschreven sociaal-culturele levensstijl die het in toom houden van het houdings- en bewegingsapparaat als een hoog sociaal-cultureel goed beschouwt. Parkinson-families zijn arm aan gemoedsbewegingen, zij drukken hun leden in een psychastheniform leefpatroon. Wie niet kan, mag of wil lachen beleeft in zijn bestaan geen echte vreugdegevoelens, heeft geen optimale bewuste belevingen van vreugde; hoogstens een idee van vreugde, met andere woorden slechts vreugdegezindheid. Er is bij hen veeleer sprake van verstandelijke gezindheid t.a.v. de omgeving dan van echte gevoelens. Ingetogenheid, hetwelk zowel beperking van de lichamelijke motoriek als armoe aan gemoedsbewegingen impliceert, is in het Westeuropese normenstelsel opvallend hoog gekwali-

ficeerd. In die zin kan men de paralysis agitans beschouwen als een cultuurziekte.

Prick spreekt als zijn overtuiging uit, dat een bepaalde bestaanswijze steeds gestalte krijgt in een bepaalde functionele zijnswijze van de nervale organisatie. Een habitueel motorisch ingehouden, d.w.z. ingetogen levenswijze verwerkelijkt zich onder meer in een functionele hyperactiviteit van de prefrontale isocortex bij een gelijktijdig bestaan van een hypofunctionele zijnswijze van het motorisch zenuwstelsel. Dit laatste grijpt aan op en versterkt de toch al deficiënte functie van de basale ganglia.

Binnen de empirische discipline van de geneeskunde en psychologie, waar de concrete mens het object van studie is, kan slechts een onderzoek ingesteld worden door een bestudering van diens gedragingen in de meest ruime zin des woords en het onderzoek naar diens belevingen in relatie met de situationele omstandigheden. Wij willen onder gedragingen méér dan alleen uitwendig waarneembare somatomotore patronen verstaan, die men schematisch onderscheidt in expressie-motoriek, representatieve uitdrukkingsmotoriek en de somatomotore prestaties in dienst van het handelen. Ook het inwendige zich gedragen, het zich-verhouden-tot, de spanningsvolle gerichtheid op iemand of iets, willen wij nadrukkelijk als gedrag verstaan. Bovendien rekenen wij tot iemands gedrag het virtuele handelen in de denkprocessen en de in zijn streven reeds vervat liggende motore ontwerpen. Kortom de conatieve en cognitieve intentionaliteit van de mens en de veruitwendiging hiervan.

Onze eigen bevindingen wat betreft hun persoonlijkheidsstructuur willen we nu geven. Teneinde hiervan een beter beeld te krijgen, beschrijven wij eerst enkele patiënten in extenso. Daarbij valt nog te vermelden dat de volgorde van de patiënten zo is gekozen, dat de hypokinesie bij de eerste het minste en bij de vierde het meeste is. De verkregen informatie neemt in deze volgorde af.

EXEMPLARISCHE BESCHRIJVING VAN ENKELE PATIËNTEN

Aan de meer algemene bespreking van biografische anamnese en psychiatrisch toestandsbeeld van de paralysis agitans-patiënt willen wij de geschiedenis van vier patiënten laten voorafgaan.

Patiënt 1

Wij onderzochten een 62-jarige, ongehuwde, academisch gevormde man, die op een bepaald vakgebied cum laude gepromoveerd was en zich een wereldfaam verwierf door een veertigtal publikaties. Inder tijd was hij ook bezig aan een promotie op een ander gebied. Deze kon helaas geen doorgang vinden, zoals hij uiteenzet, door intriges van zijn toenmalige promotor.

In Nederland geboren, ontving hij hier te lande zijn lager, middelbaar en hoger onderwijs. Hij is trots op het feit, dat hij een van zijn hogere studies in vier jaar deed, waar 'de meesten er zeven over doen'. Na zijn studies is hij praktisch altijd buiten het land zijner vaders (!) werkzaam geweest, voor het grootste deel van de tijd in een Midden-oosters land. Hij omschrijft zichzelf als een echte 'Spätentwickler' en is zeker te karakteriseren als een klassieke dwangneuroticus.

Bij opnemingszittingen zagen wij een lichtelijk grijzende, relatief jong uitziende man, die niet zonder argwaan in zijn houding de onderzoeker in zich opnam. Hij had donkere, zeker niet onvriendelijke ogen. Zijn half gesloten mond en wat ingevallen wangen waren het enig ouder makende aan zijn gezicht. Hij zat wat naar rechts genegen in zijn zelf meegebrachte stoel en kon zijn houding doorgaans niet zonder hulp van anderen corrigeren. Bilateraal vertoonde hij een vrij sterke rigiditeit en in beide handen een tremor, welke zodra hij in bed lag verdween, doch linkszijdig weer verscheen als men het interview met hem voortzette. Deze tremor links had het karakter van een geldtelbeweging. De vingers waren geëxtendeerd en de duim licht geopponeerd, terwijl de hand in haar geheel vanuit het polsgewricht iets geabduceerd stond. De zich in twee vlakken voltrekkende tremor had een frequentie van 6/sec. en varieerde van paroxysmale toename tot praktisch algehele afwezigheid. Dit laatste kon men met name observeren als zijn linkerhand vastgehouden werd of men de arm volledig ondersteunde. Dan was evenwel de tremor rechts veel erger en groeide uit tot een ware schudtremor, die zich uitbreidde over hoofd en benen. Opmerkelijk was het verschil in tremorfrequentie aan de linker en rechter lichaams-helft, resp. 6/sec. en 4/sec.

Een jaar of tien geleden was het in zijn linker hand begonnen en hij werd daardoor hinderlijk belemmerd in zijn werk, waarbij microscopiseren een centrale plaats innam. Alhoewel hij zich niet direct een bijzondere omstandigheid kon herinneren, die aanleiding was tot het manifest worden van de stoornis, heugt het hem wel, dat het toeziend oog van de ander een 'duivelse invloed' scheen te hebben. Geleidelijk aan heeft zich het syndroom van een paralyse agitans ontwikkeld.

Nu is het tandradfenomeen opwekbaar in de gewrichten van pols, elleboog, enkel en knie. Automatische en associatieve bewegingen zijn opgeheven en beiderzijds is er dysdiadochokinesie. Romp, ellebogen en knieën zijn geflecteerd. De traan-, neus- en speekselsecretie is versterkt. De spraak is monotoon, hoog, zacht en dysartrisch. Hoewel hij dramatisch hulp zoekend te kennen geeft, dat hij zijn houding niet zelf kan veranderen, blijken paresen daarvoor niet verantwoordelijk gesteld te kunnen worden. Soms is zijn stoornis minder uitgesproken, is hij minder de gevangene van zijn bevend pantser, zodat hij zich motorisch vrijer kan gedragen. Dat is b.v. het geval bij woede, veroorzaakt door het gedrag van de ander. Omgekeerd doet een goed affectief rapport hem zeggen: 'Als ik wil, kan ik recht van lijf en leden gaan', en hij voegt de daad bij het woord. De ander, zo zou men kunnen stellen, heeft een sleutelpositie in patiënts beschikkingsmacht over het eigen motorisch kunnen. Men kan, hem aan zichzelf latend, positief emotioneel evoceren, of hem met koel objectiverend, niet participerend oog bezien en hem zo op zichzelf terugwerpen. Wanneer hij soms even rechtop gestaan heeft, beleeft hij dat als een verlossing uit 'de gevangenschap van de stoel' en voelt zich als herboren. Vooral bij een soepeler en ongedwongen contact is hem dat mogelijk. Toen wij hem eens een anaal mopje vertelden, waarvan de pointe gelegen was in een bepaald minder prettige, maar wel geestige samenloop van omstandigheden, kon hij zo uitbundig lachen, dat elke starheid van zijn mimiek vervlogen scheen. Van de andere kant was het kwaadheid, die het hem mogelijk maakte van een bepaalde afdeling weg te lopen en zonder enige hulp enkele trappen te bestijgen.

De betrouwbaarheid van de ander geeft hem letterlijk meer moed en kracht. Hij leest de goedhartigheid van de ander uit diens ogen af. Hij legde daarom ook bij voorkeur oogcontact en heeft de mensen graag in zijn blikveld, dus vóór zich; 'als iemand, ook al is het uit pure beleefdheid, bij de deur zegt: gaat u voor, dan ben ik verloren'. De domweg nieuwsgierige blik of de koele objectiverende blik nagelen hem aan de grond. 'Je hebt lui, die kijken nooit...., ogen kunnen dwingen. Napoleon had dat, mijn vader ook'.

Het onvermogen van patiënt om zich aan de ander over te geven, maakt het buitengewoon moeilijk een curriculum vitae op te stellen; hij verzwijgt bewust allerlei feiten, maar na weken telkens opnieuw met hem in contact getreden te zijn, hebben wij terloops wel enige informatie op kunnen doen, die het ons mogelijk maakt iets van de sfeer van zijn jeugdige bestaan te proeven. Hij motiveert zijn standpunt in deze met de woorden: 'Ik ben bij allerlei psychiaters en professoren

geweest, maar ik ben er niets mee opgeschoten, ik heb er het mijne van gedacht'. Resoluut zegt hij: 'Je doet het helemaal of je doet het niet; ik kan me niet naakt overleveren, de voornaamste punten verzwijg ik toch, en dan hebt u er niets aan'. Enorm tremorerend brengt hij uit: 'Het is een onplezierige wetenschap als je een ander deelachtig maakt, zodat iedereen het kan lezen'. Hij zegt, dat praten over vroeger zijn innerlijke rust zou verstoren; het zou oude wonden opentrekken en intimiteiten te grabbel gooien zijn.

Uit de fragmentarische informatie kan men besluiten, dat in zijn ouderlijke milieu koestering en liefdesbetuiging tussen ouders en kinderen geheel ontbroken hebben. Hij heeft een niet normaal ontwikkeld gevoelsleven: aangename gevoelens zijn iets uit een andere wereld, zijn gevoelswereld wordt voornamelijk geregeerd door de angst.

Zijn ouders waren welgestelde, deftige aristocratische mensen, in wier huis een affectarme, kille en formele sfeer hing, waarin het voor de kinderen onmogelijk was zich affectief te ontplooiën. Ieder kind had zijn eigen kamer, de ouders hadden hun salon. Het idee alleen al, dat de kinderen eens bij hun ouders in de kamer thee zouden gaan drinken was absurd, ondenkbaar. De kinderen onderling, nooit geleerd hebbende wat (positieve) affectiviteit was, konden ook niet affectief voor elkaar open staan. Hij vindt overigens nu van hen, dat 'ze allemaal een klap van de molenwiek hebben gehad'.

Zijn vroegkinderlijke vrees voor het duister heeft hij nooit kunnen overwinnen, zodat hij ook nu nog gewend is met vol licht te slapen. Zijn vaders pedagogiek was afgestemd op patiënts jeugdige angsten. Een voorbeeld hiervan is het volgende. Als kind moest hij leren tellen tot tien, maar bij het opzeggen liep hij na de vijf vast en vader liet hem voor zoveel 'kwaadwilligheid' in de kolenkelder opsluiten. Na een tijdje kwam dan zijn moeder, zei hem het juiste getal voor, zodat hij voor zijn vader geleid het juiste getal uit kon brengen. Deze despotische man dacht zo een probaat middel tot lering gevonden te hebben en het gevolg was, dat patiënt als jongetje nogal eens in de kolenkelder werd opgesloten. Niet alleen de haat, ook de angst voor de vader is onuitroeibaar in hem.

Op school was hij overigens nogal weerbaar, getuige zijn uitspraak: 'Nee, ik was brutaal en liet me niet in een hoekje drukken door mijn medescholieren, dat geenszins'. Hij was er nogal speels. Voor zijn studieresultaten bleek het uitermate belangrijk of de leerkracht hem wel of niet mocht. Hij zei van zichzelf: 'Ik was vroeger de stomste van de klas'. In de eerste klas van het gymnasium bleef hij zitten, een gebeurtenis die hem bij zijn vader verwerpelijk maakte, omdat hij zich

niet kon meten met zijn twee oudere broers, die het qua schoolprestatie veel beter deden. Hijzelf vond de doublure niet zo erg. 'Later ben ik opgestegen tot hoogte.' Zijn academische studies, zoals boven reeds vermeld, waren een vlot succes.

Zijn psychoseksuele rijping is altijd beneden het volwassen niveau gebleven. 'Het seksualiteitsbegrip is zeer laat gekomen, eerst op een-entwintig jaar; ik ben laat ontwikkeld van thuis.' In zijn adolescentie bedreef hij wel eens een coitus impurus, die naderhand op magische wijze volledig uitgewist moest worden door een minitieuze vernietiging van de gedragen kleding.

Problematisch voor hem was ook het biechten. Immers, je moest je dan bezinnen op het kwaad, dat je gedaan had, maar de gedachte aan het kwaad op zich was al zonde. Zo zat je gevangen in een fuik. 'Twijfels heb ik er altijd van overgehouden.'

Het hele leven van patiënt is getekend door vrezen, en dag en nacht vergezelt de levensangst hem. Hij is bang en voelt zich bedreigd door een gebrek aan ruimte, b.v. als het verrijdbare tafeltje niet minstens een halve meter van hem vandaan staat. Deze engtevrees brengt hij in verband met een psychotraumatisch gebeuren in zijn jeugd, dat nog eens het elementaire gebrek aan geborgenheid bij de eigen ouders overduidelijk demonstreert. Ze bezichtigden eens een kasteel. Toen patiënt wat nieuwsgierig in een van de kelders rondneusde, sloot zijn vader voor de grap de deur. Het kind was in paniek. 'Dat is iets, dat je nooit moet doen, dat zijn géén grapjes, mijnheer.' Op onze opmerking, dat zijn eigen ouders hem toch zeker weer zouden verlossen, antwoordt hij met wrange beslistheid: 'Dat is ook maar een aanname'. Vroeger had hij vaak angstdromen, b.v.: 'Ik droomde, dat ik in bed lag en wilde slapen; maar het bed ging met mij de deur uit, al greep ik nog de knop van de deur vast, het ging het park in; daar waren slechte lieden, die mij wilden opsluiten of vermoorden'.

Tot zijn vijftienvijftigste jaar heeft hij zich door zijn vader lijfstraffen moeten laten toedienen: 'Je liet je maar slaan'. In zijn studenttijd heeft hij zijn vader wel eens een lange opsomming per brief geschreven van al diens kwade eigenschappen. De man ontstak in hevige woede, maar patiënt's haat werd nooit geblust. 'Had ik hem maar eens bij zijn baard kunnen pakken en hem van me af kunnen gooien', verzucht hij. Aldeze dingen schieten hem hier weer te binnen, reden waarom hij het 'vaderland' verlaten heeft. In een ver en vreemd land heeft hij minder klachten en angsten. Toch zijn er ook daar weer vrezen, die de leefbaarheid van zijn wereld dichttrekken. Door zijn progressieve rigiditeit kwam hij nog wel eens te vallen; de door dit onheil getekende

plaatsen moesten bijgevolg koste wat kost vermeden worden. Zo ontstond er een steeds enger netwerk van mogelijkheden om ergens naar toe te gaan. Op het laatst moest hij alle moed verzamelen en zichzelf ertoe pressen 'zich aan de wereld te verslingeren'.

Een van zijn grootste en hinderlijkste kwalen is zijn heftige constipatie. Eromheen heeft zich een hele cultuur van angsten en vrezen ontwikkeld. De onberekenbaarheid van het moment der defecatie, het gemis aan een geëigend model toilet en zijn stijve traagheid scheppen grote problemen. Als hij zijn ondergoed bevuilt, brengt dat irrationele angst- en schuldgevoelens met zich mee, die pas afvloeien als hij met 'wetenschappelijke' accuratesse alles gereinigd heeft. Maakt iemand anders de spullen schoon, die het wellicht niet zo grondig doet, dan is dat niet zo prettig, maar de verantwoordelijkheid berust niet bij hem, zodat schuld en angst hem nu veel minder kwellen. Zijn psychisch deplorabele toestand kan, naar hij zegt, enkel helemaal weggenomen worden door een bevriende arts, die hem zijn rust komt hergeven met de formule: 'Het is niet erg'. Hiermee neemt deze de verantwoordelijkheid voor het gebeuren op zich. Verstandelijk overziet patiënt het hele gebeuren en vindt het zelf ook een zinloze of vreemde handelwijze, maar hij kan er niet buiten. De morele kwelling is ontkracht, hijzelf ontlast.

Als er niemand is, die zijn schuldgevoel kan helpen delgen, staat hij er lelijk voor, doch voltrekt de natuur tenslotte als het ware haar eigen morele reiniging; hij kan het niet volhouden om dagen achtereenvolgend schuld en angst te zitten, dat is te uitputtend. Alleen door uiterste moeheid moet hij op het laatst wel toegeven: 'Het is niet erg', maar opgelost is de zaak dan nog geenszins.

Onbeschrijflijk vindt hij de emoties, die hij door moet maken als hij in bed ligt en hij geen zuster kan bereiken, die hem moet keren, want meer dan twee uur op één zijde liggen is niet te harden. Het besef zelf niets te kunnen doen is een hel gelijk, zodat een toevallig passerende zuster als door God gezonden schijnt.

Niet alleen vanwege zijn lichamelijke handicap neemt de ander een sleutelpositie in, ook op psychisch vlak is de ander oppermachtig. De anderen zijn voor hem 'l'enfer' en ook 'le ciel'.

Emotionele kilte verstijft hem en doet hem sidderen, emotionele warmte geeft hem meer aan zichzelf terug, kan de tremor geheel tot bedaren brengen en laat hem zich vrijer bewegen. Eenzaamheid kan hij niet verdragen.

Als gevolg van zijn motorisch onvermogen is hij wel gedwongen zijn behoeftenpatroon daaraan aan te passen en met een kleinere wereld genoeg te nemen. 'Het valt me niet mee mijn verlangens sterk genoeg

in te knotten.' Binnen die enge begrenzingen van zijn huidige wereld gaan de kleine dingen een groter gewicht krijgen: 'Ik móét wel punctueel zijn om op kleinere schaal nog orde te houden, en er te leven'.

Boven is al eerder opgemerkt, dat hij soms zijn rigiditeit of akinesie kan doorbreken. Dit is van groot belang voor patiënts visie op zijn toestand. Hij wil zijn klacht als van tijdelijke aard zien. Hij zegt, dat hij de ziekte niet voor zichzelf bekennen wil, en dat hij zich niet wil realiseren, dat hij niet meer kan wat hij vroeger kon. Hij ontkent de grote psychische hinder in een zelf doorziene houding van afweer: 'Ik blijf optimistisch'. Gevraagd hoe hij zijn ziekte dan beleeft, antwoordt hij: 'Och, ik zeg ik heb geen Parkinson..... de rationele argumenten worden door het emotionele leven overdekt..... tot ik moe ben en moet toegeven'. Zelf trekt hij een vergelijking met een kankerpatiënt, die ook in afweer van zijn ziekte blijft hopen, dat het maar een goedaardig tumortje is. 'Mijn stijfheid is vooral psychisch; als ik psychisch anders ben, kan ik weer meer. Aan de ene kant is het psychische zeer belangrijk voor mijn beweging, van de andere kant word ik korporeel belemmerd mijn psychische positiviteit te volbrengen.' Hij splitst als het ware zijn stoornis uit zijn persoon af als was het iets buiten hem. Hij kan er zich niet bij neerleggen of tot een zekere houding van aanvaarding komen, waardoor alles min of meer in zijn bestaan geïntegreerd zou worden en zijn lijden als primair hinderlijk ontkracht.

Kan een spontane emotie hem meer vrijheid geven, het is in zijn zienswijze vooral de bewuste reflectie, het rationele zelfbesef, dat de stoornissen verergert. 'Als ik volkomen happy ben of suf heb ik geen last van tremor, het komt met het dénken.' Ook als hij afgeleid is, kan hij spontaan een betere motorische prestatie leveren. Zo doet zich het paradoxale feit voor, dat hij liever over oneffen en ruw terrein loopt dan over volmaakt gladde oppervlakken. Als er onregelmatigheden zijn, b.v. stenen of graspollen, dan moet hij daarop letten en intussen loopt hij. Zo gauw hij bij het lopen op een gladde vloer hierover nadenkt, en zeker als dit door de aanwezigheid van nieuwsgierige blikken in de hand gewerkt wordt, gaat hij weer sloffen. 'Het denken doet het.' Ook kan hij zich sneller voort- of liever zijwaarts bewegen door zijn benen te kruisen, gelijk een schaatser in de bocht.

De feitelijke hulp, maar ook de voorstelbaarheid van hulp werkt relaxerend op zijn stijfheid mits hij de anderen maar kan vertrouwen. Hij kent een soort simpele boeren in het land waar hij werkt, aan wie hij zich met zijn wel en wee in blindelings vertrouwen kan overgeven en temidden van wie het hem goed gaat.

De inperking van de beschikkingsmacht over zijn lichaam maakt

hem afhankelijk van de hulpvaardigheid en goedheid van de ander. Hij voelt zich overgeleverd aan de ander, terwijl hij zich innerlijk eigenlijk niet kán en niet wil overgeven. Dit veronderstelt meer vertrouwen in de mensen, dan hij doorgaans heeft. Hulp betekent daarom ook vaak inbreuk op zijn intimiteit. Hij wordt permanent gekweld door de behoefte aan hulp en zijn afwijzing ervan. Deze spanning ontladde hij vaak op verplegend personeel, zodat het niet vreemd is, dat dezen hem een lastige en veeleisende man vonden.

Patiënt 2

Patiënt 2 is een 62-jarige, rechtshandige, pyknische man. Hij heeft een goede intelligentie, waarbij het pure abstraheren zijn sterkste zijde is. Hij is van Friese origine, maar heeft zijn werkkring in een der zuidelijke provincies gevonden. Hij is de derde uit een acht kinderen tellend gezin, waarbinnen een goede sfeer heerste. Van beroep is hij chef-rotatiedrukker. Hij is gewend nauwkeurig en zonder twijfelzucht te werken met een goede taakinstelling. Toch is hij wel een voorzichtig man en wordt door drukte snel in verwarring gebracht. Hij heeft een hekel aan opdringerige mensen, voelt zichzelf geremd in de omgang met anderen en heeft veel bewondering voor iemand, die in deze wereld op eerlijke wijze wat heeft weten te bereiken. Hijzelf heeft het relatief vrij ver gebracht als men bedenkt, dat hij als basisopleiding slechts lager onderwijs heeft genoten en niet meer dan een middelmatige leerling was.

Hij heeft zich weinig met zijn behoeften geïdentificeerd, heeft niet veel inzicht in eigen motieven en viel eigenlijk nooit ergens door op behalve door zijn uiterlijke kalmte. Hij was altijd gesteld op 'serieuze handelingen'. Naar zijn zeggen kon hij met iedereen goed opschieten en inderdaad is het contact met hem niet onprettig.

Patiënt heeft een uitgesproken hypokinetisch-rigide gang en spreekt dysartrisch, waarschijnlijk deels door de overmaat aan kennelijk onbeheersbare orale nevenbewegingen. Het begin van zijn ziekte dateert van ongeveer een jaar of vijf voor zijn opname in de kliniek. Na een korte periode van 'inwendig beven' begonnen er ook uitwendig zichtbare tremoren op te treden in de vingers van de rechter hand en in het rechter been. Ook nu nog zijn de symptomen aan zijn rechter lichaams-helft sterker vertegenwoordigd. Mimiek en pantomimiek zijn afwezig, alhoewel in zijn ogen een uitdrukking van gemoedelijke vriendelijkheid ligt.

Hij brengt het begin van zijn ziekte in verband met een verbouwing in de zaak, welke drie jaar duurde en waaraan iedereen zich, maar

patiënt in het bijzonder, ergerde: 'Waar je ook kwam, alles stond op stelten, de normale orde en regelmaat was zoek'.

In die tijd trof hem een plotselinge duizeling, nadat hij bij zijn baas verslag gedaan had van een excursie naar Amsterdam. Het leek hem of alles rond hem draaide. Korte tijd later heeft hij nog eens zoiets gehad. Daarna had hij het gevoel alsof zijn 'benen onder hem beefden'. Hij stond op goede voet met zijn baas en het gesprek was prettig verlopen. Na dit voorval heeft hij een half jaar thuis gerust. Geleidelijk aan ontwikkelde zich de paralyse agitante.

Men kan hem in het algemeen karakteriseren als een tamelijk zelfkritische gesloten man: schuldgevoelens domineren gevoelens van schaamte. Hij is plichtmatig, zonder veel emotionele deelname, op zijn werk en medemensen betrokken. De modus van zijn sociale adaptatie is een voorzichtige, door het intellect geleide: een soort surrogaat voor het onmiddellijk pathisch met de medemens in relatie staan. Hij is te krampachtig ingehouden en geeft zijn contactmogelijkheden weinig kansen.

Het grootste deel van zijn jeugd heeft hij in Friesland doorgebracht, als derde kind in een acht kinderen tellend gezin, waarin een eigen, niet ongezellige sfeer scheen te heersen en waarin de moeder een dominerende rol speelde. Ze kon de kinderen moeilijk aanhalen en ze was volgens patiënt vaak méér ontvankelijk voor kennissen en familieleden dan voor haar eigen kroost. Een broer van zijn moeder was een wat zonderlinge man, die al in zijn jeugd 'rare stukjes uithaalde, dóór en dóór omkoopbaar was, aan de drank raakte en later zelfmoord pleegde'. De jongste zuster van moeder was enkele keren vitaal depressief.

Moeder zelf was wel emotioneel en kon snel huilen, iets wat ook alle kinderen schijnen te hebben, 'maar ze kwam er altijd weer bovenop'.

Vader was een heel ander type. Hij was een rustige, zwijgzame man, met wie je overigens goed kon praten. Hij gaf niet zo gauw uitdrukking aan zijn emoties, en lijkt een bijzonder geringe spontane expressie bezeten te hebben, zodanig, 'dat we slechts aan de plooitjes bij zijn ogen zagen hoe hij erover dacht'. Hij was weekhartiger dan zijn vrouw en de kinderen gingen dan ook altijd eerst aan hem vragen of iets mocht. Rond zijn vijfenvijftigste jaar ontwikkelde zich bij vader een paralyse agitante.

Alhoewel beide ouders in de buurt als uitermate hulpvaardig bekend stonden, werden ze door de kinderen zelf in persoonlijke moeilijkheden toch nooit als steun en toeverlaat beschouwd. Het gezin was vrij gesloten, eventuele moeilijkheden hield men binnenshuis; 'de vuile was

hang je niet buiten'. Voor het overige werd de familie als normaal beschreven; men had zo zijn eigen familiehumor, waarvan een deel geïnspireerd was door het gedrag van de wat zonderlinge oom, voor een deel ook bestond in 'gevreugelde woorden', die in de familie gebruikelijk waren en waarbij men op het laatst maar een half woord nodig had om elkaar aan het lachen te maken. De aangetrouwde familie is daar langzamerhand ook mee vertrouwd geraakt. Tussen hen allen bestaat een hechte band.

In zijn herinnering is de kleutertijd nog wel vaag aanwezig, maar hij kan er zich geen concreet voorval meer van herinneren. De lagere school doorliep hij, zoals gezegd, als een middelmatige leerling. Hij was altijd blij, als de school weer uit was. Bij spel en sport was hij nooit een uitblinker. Hij had op school veel kameraadjes. Alleen het hoofd der school staat hem als sympathiek bij, 'de anderen waren driftkoppen'. Toen hij veertien jaar was, ging hij op een drukkerij werken, met zijn achttiende jaar haalde hij het examen zetter. Een aanbod voor opleiding in een grote textielfabriek accepteerde hij niet, omdat iedereen behalve vader ertegen was. Voor militaire dienst werd hij vrijgeloot.

Als adolescent zien we hem als lid van een studie- en debatingclub, nadien als voorzitter van een toneelvereniging, waaraan tevens een dansclub verbonden was. Uitgaan met meisjes evenwel werd door zijn ouders niet getolereerd. Dat gaf wel eens conflicten. Seksuele voorlichting kregen zij praktisch niet.

In de dertiger jaren is hij vrij onverwachts komen te werken bij een zuidelijk dagblad. Aan de mentaliteit van zijn nieuwe omgeving kon hij maar niet wennen. Hij voelde zich te serieus in vergelijking met hen en hij ergerde zich eraan, dat ze hun afspraken niet hielden. Hij paste zich wel aan hén aan, maar zij niet aan hem, meent hij. In 1950 haalde hij het examen typen en rotatiedruk en werd daarna vrij snel benoemd tot chef-rotatiedrukker.

Het huwelijk was zeer gelukkig. Met zijn vrouw had hij het niet beter kunnen treffen. Daar is men het in de familie unaniem over eens. Ze schonk hem drie kinderen, waarvan er één een half jaar na de geboorte stierf. 'Dat gaf de grootste schrik, die ik ooit heb meegemaakt.' Hierna - in de oorlog - werd hij behandeld vanwege een conversieve gevoelloosheid van de benen. Het jongste kind, in tegenstelling met de gesloten, niet te peilen oudste, een dartel jongetje met zuidelijk temperament, werd de lieveling van patiënt. Waarschijnlijk, volgens zijn zuster, vanwege de spontaniteit waaraan het patiënt zo duidelijk ontbrak.

Patiënt heeft enkele malen een vitaal gekleurde depressie doorge-
maakt.

Patiënt 3

Patiënte 3 is een in 1900 geboren vrouw, die in de winter 1962-'63 bemerkte, dat ze niet meer zo vlug ter been was als voordien. Aanvankelijk weet ze deze traagheid aan haar ouder worden en sloeg er geen acht op. Een paar maanden later, in mei, voelde ze zich griepiger en kreeg plotseling temidden van haar huishoudelijke bezigheden koude rillingen en een extreem vermoeidheidsgevoel. Haar benen waren zwaar en loom. Bovendien was ze een beetje duizelig, maar ze had geen hoofdpijn, was niet suf en had geen koorts. Ze ging naar bed, doch toen ze er weer uit wilde komen, ging dat niet. Een tijd lang had ze par-esthesieën in haar kuiten, werd eerder moe bij het wandelen en ging met haar rechter been slepen. In de rechter elleboog trad soms automatisch een flexie op, maar het meest kwelde haar het lome en koude gevoel erin tot aan de schouder. In het rechter bovenbeen had ze dezelfde klachten, doch bovendien een niet goed te lokaliseren pijn. Ment-
taal waren er ook moeilijkheden: 'De gedachten braken soms plotse-
ling af'. In haar nogal grote behoefte aan ordelijkheid en netheid werd ze gaandeweg meer gefrustreerd, omdat ze haar gewone huishoudelijke werk niet meer naar behoren kon vervullen: 'Als ik een streepje ge-
stofzuigd had, werd alles zwaar en loom'. 's Avonds kon ze moeilijker in slaap komen, voelde zich vaak erg angstig, werd depressief onder een kwellend besef van nutteloosheid en vereenzaming, kwam tot niets meer, durfde nauwelijks nog buiten te komen en werd levensmoe. Ze had een panische angst voor het ouder worden.

In maart 1963 werd reeds gemerkt, dat ze 's morgens een tremor van geringe amplitudo had in haar rechterhand. Patiënte is rechtshandig.

Bereidwillig en schijnbaar openhartig vertelt ze over haar leven. De anamnese wordt aangevuld door haar man. Ze stamt uit een groot arbeidersgezin (9 kinderen) van Nederlandse ouders; haar vader werkte op een grote Duitse fabriek, zodat patiënte tot haar puberteit in Duitsland geweest is. Tijdens de eerste wereldoorlog is het gezin in Nederland geweest, ging daarna weer terug naar Duitsland, vier van de kinderen, waaronder patiënte, hier achterlatend.

Materieel ontbrak het hun aan niets; moeder was nogal zorgzaam, maar niet hartelijk en vaak driftig. De kinderen hadden schrik voor haar. Thuis heerste een straf regime onder de scepter van moeder, die de kinderen de deugd van arbeidzaamheid en Hollandse degelijk-

heid bijbracht en haar man (een 'Jan Goedbloed') financieel kort hield, omdat hij niet goed met geld om kon gaan. Zo was ze eigenlijk vader en moeder tegelijk, meent patiënte. Ze spreekt wel vergoelijkend over haar, maar is duidelijk meer op haar vader gesteld, die een rustiger figuur was, een goedgezak, die van zijn kinderen meer kon verdragen en voor iedereen wel wat kon missen. Niettemin, ook hij was nogal nauwgezet, werkte hard en secuur en is in al de veertig jaar van zijn carrière op de fabriek niet één keer te laat gekomen. Binnen het naar buiten nogal gesloten gezin schenen goede verhoudingen te heersen. Ze bespeurde nooit iets van enige ruzie tussen haar ouders en de kinderen onderling konden het goed met elkaar vinden. Ondanks hun lange verblijf in Duitsland versmolten zij niet met hun omgeving en bleven altijd Nederlands spreken, waartoe de ernstige hardhorendheid van de moeder wel het nodige zal hebben bijgedragen.

In het begin van de eerste wereldoorlog naar Nederland uitgeweken, werd ze als veertienjarig meisje dienstster bij een Amsterdams gezin. Vijf jaar later vond ze werk in X, waar ze haar man leerde kennen. Na enige tijd sloot zij een gedwongen huwelijk. In de eerste 18 huwelijksmaanden werden twee zonen geboren, een dochter volgde acht jaar later. De vroedvrouw ('ik dacht, dat in haar verlostasje scharen en messen zaten') gaf haar de nodige voorlichting aangaande graviditeit en bevalling.

Haar man werkte als chef-monteur op een fabriek, is momenteel gepensioneerd en beiden wonen nu in een bejaardenwoning. Hij lijdt aan primair chronische reumatoïde artritis en heeft enkele jaren geleden een thrombosis arteriae retinae doorgemaakt. De twee zonen zijn gehuwd, de dochter, haar lievelingskind, is eveneens gehuwd en woont in de West. Dit uitvliegen van de kinderen op hun eigen wieken heeft ze moeilijk kunnen verkroppen. Ondanks de maatschappelijk goede positie die haar kinderen bekleden, bleef zij bezorgd en voelde zich gefrustreerd in haar behoefte om te zorgen. Dit is iets minder geworden sinds het begin van haar ziekte. De aanloop uit de buurt verzachtte het bestaande gemis: 'Het was een grote gemeenschap, altijd had je wel iemand waarmee je kon praten'. Het geringe comfort van de woning evenwel deed hen uitzien naar een andere; doch eenmaal daarin getrokken, konden ze geen 'Lebensraum' vinden, omdat ze er woonden 'als in een bioscoop, er werd niet geleefd. Ik kon niet tegen de eenzaamheid, had geen contact met anderen en was bejaarde tussen jonggehuwden'. Ze werd depressief. Op advies van de huisarts kregen ze toen een flat. In vrij korte tijd steeg de huur aanmerkelijk. In deze tijd kreeg ze haar paralyse agitats.

Patiënte is altijd een piekeraarster geweest en zag de sombere kant van de dingen nogal gauw. Ze zegt van zichzelf: 'Ik ben teveel in mijzelf gekeerd, ik kan emoties en zorgen niet loslaten'. Haar man ziet haar ook als een zorgelijke vrouw, die moeilijkheden ziet waar ze nog niet zijn en alsmaar plannen makend de toekomst wil organiseren om toch maar veiligheid en zekerheid te garanderen, al beleeft ze die als onbereikbaar. Ze heeft een spaarzame, bijzonder ordelijke en nette aard, is vasthoudend en kan moeilijk haar ongelijk bekennen.

De eerste symptomen van haar ziekte werden niet onderkend. Dit leidde tot wrijvingen tussen man en vrouw. Het was haar echtgenoot opgevallen, dat zij 'krukkerig' liep en dat zij met haar armen geen pendelbewegingen meer maakte. Bij het gearmd lopen bleef ze steeds achter, vooral als ze op straat mensen tegenkwamen. Dat gaf moeilijkheden, want hij kon deze bradykinesie maar moeilijk plaatsen. Voor hem was het wat aanstellerij. Immers, in het begin kon ze 's nachts normaal lopen en ze kon goed de trap op. Waarom kon ze dan overdag gelijkvloers niet uit de weg?

Patiënte zelf zegt over deze kinesia paradoxa en de bradykinesie: 'Soms heb ik dagen, dat ik als vastgenageld aan de grond sta, alsof er een spijker door mijn voet geslagen is'. Het was ook opvallend, dat ze trager werd naarmate ze dichterbij de deur naderde, als beiden uit wilden gaan. Zo kon ze met de klink van de deur in de hand bewegingsloos staan en introspectief opmerken: 'Mijn spieren zijn als verlamd, ze luisteren niet meer naar mij'. Wat ze wel of niet kan is sterk afhankelijk van haar strevingsinstelling. Ze staat in een objectiverende attitude ten aanzien van haar lichamelijke en acht het haar grootste kwaal, dat ze met haar gedachten bij het lopen is. 'Ging het maar spontaner': de vanzelfsprekendheid is eruit. Dit denken, dat geweldig door de 'regard d'autrui' in de hand gewerkt wordt, heeft een verlamdende werking, bant de motorische souplesse en maakt haar tot dat, wat ze juist vreest te zijn: afhankelijk, stumperig en meelijwekkend.

Geleidelijk aan heeft zich zo een klassiek hypokinetisch rigide syndroom ontwikkeld, met amimie, speekselsecretie-stoornissen ('droge mond of overlopen van water, één van de twee'), olie-achtige huid, obstipatie, propulsie en onvermogen tot persen. Haar geheugen is ook achteruit gegaan en sinds het begin van haar ziekte is haar reukvermogen sterk afgenomen.

Patiënt 4

Deze 55 jaar oude man is een voormalig landbouwer, die het bedrijfje van zijn vader na diens dood overnam, maar het werk op den

duur staakte, omdat hij een knecht niet meer kon betalen. Hij ging daarna werken als bediende in een landelijke apotheek, waar hij alles moest in- en uitpakken, medicijnen bezorgen en waar hij ook eenvoudige zalven, hoestdrankjes en poeders maakte. Het was een hele overgang voor hem.

Het is buitengewoon moeilijk van deze man informatie te krijgen door zijn uitgesproken defensieve houding, waardoor het nodig is telkens opnieuw een sociaal klimaat te scheppen, waarbinnen een vraag voor hem enigszins zinvol is. De klinische psycholoog kon vaststellen, dat hij met een deterioratietendens intellectief functioneert op zwak-begaafd niveau.

Hij tracht zich zo correct, welopgevoed en beleefd mogelijk voor te doen. Hij reageert traag en is zeer afhankelijk. Het contact is inderdaad op gang te houden, maar de investering aan sociale energie is uitputtend. Hij bouwt in geen enkel ander opzicht dan door zijn lijfelijke aanwezigheid zelf aan de situatie mee. Al is hij in de grond verlegen met de toestand en al is hij nog zo onzeker, men ervaart hem toch als een onwrikbaar blok. Zijn ambivalentie spreekt in de wijze, waarop hij het testpsychologisch onderzoek heeft ervaren. Hij ziet het eigenlijk niet anders dan raadseltjes opgeven om de ander vast te zetten, waarbij hij zich tot dit niveau wel moet neerbuigen; van de andere kant schaamt hij zich als hij het niet weet, alhoewel het een zaak van 'even het verstand te laten werken' is. Hij zit daarbij altijd met zijn ellebogen op tafel gesteund, de handen in de nabijheid van zijn gezicht. Als men hem een vraag stelt, ook de meest simpele functionele, dan blaast hij wat lucht tussen zijn stijve, met slijmerig speeksel bezette lippen door en brengt een 'Pfff'-achtig geluid voort als een soort expressie van het ridicule dat men hem zoiets vraagt. Hij bezielt de vragsteller door de openingen tussen zijn vingers met argwaan. Bemoeiding ervaart hij als kinderachtig en weert het af: 'Dat ik dit nu toch moet doen. Je moet hier nog meer biechten als bij de pastoor.' Naderhand, wanneer hem desgevraagd verklaard is, dat er patiënten zijn, die er soms nog wel meer tijd voor nodig hebben, veert hij op in het verlossende besef, dat 'er dan toch zijn, die stommer zijn dan ik'. Hij meent, dat het allemaal te doen is om punten te krijgen.

Men kan praktisch geen autobiografische informatie van hem los krijgen. Het enige wat hij prijsgeeft is, dat hij altijd hard gewerkt heeft, zo hard, dat 'het op mijn zenuwen geslagen is'. Het werk heeft zijn bestaan gedomineerd getuige de uitspraak: 'Als ik 's middags thuis kwam en het eten was nog niet klaar, dan gunde ik mij geen tijd om te eten, want ik moest mijn werk klaar hebben'. Voor zichzelf tekenend

vindt hij zijn ongeduld in het werk, het moest altijd 'hortig en een beetje vlug'.

Nu heeft hij twee jaar niet meer gewerkt, mede door een vertebrale afwijking. Hij heeft nog een tijdje op een invalidenwerkplaats gewerkt, doch ook daar kon men hem uiteindelijk niet meer handhaven.

Het klinisch beeld wordt gedomineerd door de hypokinesie. Tremoren heeft hij relatief weinig, doch ze zijn duidelijk sterker als hij iets moet doen, wat hij niet goed kan. Hij zegt: 'Het verstand werkt dan niet zo goed'.

Zijn levensfilosofie is, dat het leven weinig waarde heeft en toch duurt het te kort. Hij kan maar weinig dingen als zinvol ervaren.

Zijn hele persoon is gevat in starheid, leven in een klein eigen wereldje binnen een nauw begrensde horizon, oncreatief, zonder imaginatie, met een grote behoefte aan de simpele, concrete dingen om hem heen. Hij is bijzonder retentief en uiterst waakzaam, voor elk detail op zijn hoede. Grotere verbanden ontgaan hem geheel. Inzicht in zijn eigen persoon ontbreekt hem volkomen.

Hij durft omtrent zijn ziekte geen enkele vraag aan enige arts te stellen.

Wij hebben getracht met het weergeven van deze vier biografische anamnesen een beeld op te roepen van de leefwereld van de toekomstige lijder aan de ziekte van Parkinson. Op deze wijze werden 80 patiënten (38 vrouwen - 42 mannen) onderzocht en waar mogelijk de informatie uitgebreid met hetero-anamnestiche gegevens. De interviews strekten zich uit over meerdere dagen, gemiddeld werd per patiënt 10 uur aan een anamnese besteed. De meesten waren klinisch opgenomen voor het eventuele ondergaan van een stereotactische operatie. Dertien patiënten waren onder behandeling op de polikliniek. Vijfenvertig patiënten hebben we zelf geïnterviewd.

Wij hebben gemeend dat het de leesbaarheid van dit proefschrift ten goede zou komen, als we de ervaringen in deze gesprekken opgedaan, zouden bundelen in een algemene schets. Daarbij werd slechts datgene, wat gemeenschappelijk bleek te zijn in de ervaringen van de collegae A.C. Blom (zenuwarts, sociale psychiatrie), K. Ketterings (klinisch psycholoog) en onszelf voor onze studie als relevant gewaardeerd.

DE BIOGRAFISCHE ANAMNESE VAN DE PARALYSIS AGITANS-ZIEKE

Het is opmerkelijk dat de paralyse agitans-lijder(es) vaak spontaan verband legde tussen de levenservaringen en het optreden of verergeren van de ziekte-verschijnselen. Velen zijn overtuigd van de psychogenese ervan. Zij wijten hun ziek-zijn aan de zorgen welke ze in het leven gekend hebben, aan het piekeren omtrent de toekomst van henzelf of de kinderen, aan tegenvallers in de maatschappelijke sector van hun bestaan, aan de roofoverval die ze op hun lichaam pleegden door de onstuitbare werkwoede waarmee ze behept waren. Sommigen spreken als hun overtuiging uit dat een zeer concreet onlustvol beladen emotioneel gebeuren debet is aan hun lijden. Zo vertelde een van onze patiënten dat haar beven in 1943 begon op het moment dat ze haar vader geflankeerd door twee Duitse soldaten huiswaarts zag komen en ze radeloos angstig werd, omdat ze dacht dat ze opgehaald werd om naar een concentratiekamp gedeporteerd te worden. Een andere patiënte kreeg tremoren toen ze tijdens het bombardement van Nijmegen medeburgers zag omkomen en zichzelf kansloos zag in deze existentiële bedreiging. Acht van onze patiënten vertelden de dood van een der ouders, van de huwelijkspartner, of van een intieme relatie verantwoordelijk te achten voor het uitbreken van hun paralyse agitans. Ze konden hun ontzetting niet uiten en hielden zich flink; met rationele argumenten drukten ze hun emoties weg, of ze ervoeren het als een onvermogen emoties te exprimeren. Zo vertelde een patiënt: 'Ik ben altijd zenuwachtig geweest, angstig, gespannen en onzeker, vooral als ik me de mindere voelde van anderen. Spanningen houd ik in, krop ik op, ik heb me altijd moeilijk kunnen uiten. Uithuilen zou me hebben opgelucht, maar dat kan ik niet; nu heb ik dit'.

Het merendeel van de patiënten (44) wist zelf geen motief aan te geven voor het optreden van de ziekte.

Het ouderlijk gezin

Booth publiceerde in 1935 zijn bevindingen bij 30 Duitse paralyse agitans-lijders. Behalve dat zij uitwendig veel op elkaar leken, viel het hem op, dat ze ook allen een strenge opvoeding hadden gehad.

Wij hebben daarom uit de informaties welke onze patiënten ons verstrekten, geprobeerd een indruk te krijgen van de sfeer die er in het ouderlijk huis heerste. Reeds uit drie van de vier meer uitvoerig weergegeven biografische anamnesen moge blijken dat hoe divergent

de verwoordingen ook mochten zijn, er minstens één fundamenteel thema in de beschrijvingen terugkeert. Dat is het thema van het zich niet geborgen voelen in een alles begrijpende, hartverwarmende gene- genheid der ouders. Niet zelden waren er meerdere zittingen nodig, voordat de patiënten ons een dieper inzicht gaven in het familieleven. Aanvankelijk gaven zij vaak sterk gemitigeerde oordelen en beschre- ven ze hun ouders tegen de achtergrond van de in hun jeugd vigerende socio-culturele normenstelsels, daarmee de persoonlijke inbreng van de ouders in de opvoedingssituatie relativerend. Aan de eigen belevin- gen lieten ze ons participeren als de dialoog uitgroeide tot een nadere 'ontmoeting'. Dan schilderden zij hoe ze bij één of beide ouder(s) nooit de veiligheid scheppende, vrijheid latende, warme vertrouwelijkheid vonden. Hun jeugdig leven was nooit een onbekommerd en onverplicht bestaan. Niet zelden werden aan de kinderen strenge eisen gesteld, gerelateerd aan een zeer hoog normeringssysteem. Ze leerden, dat vooral arbeidzaamheid, deugdzaamheid, plichtsbesef en betrouwbaar- heid de mens pas 'volwaardig mens' maakten. Krampachtigheid ver- drong de spontaniteit, *savoir vivre* werd hun niet bijgebracht. In het exprimeren van emoties werden ze niet vrij gelaten. Reeds vroeg werd hun zorgelijkheid bijgebracht.

In de houding van hun vader werd het meest frequent de reden van de ongunstige jeugdervaringen gezocht ($\pm 60\%$), in die van de moeder veel minder vaak ($\pm 20\%$), doch indien de moeder negatief beoordeeld werd, gebeurde dat veelal in felle bewoordingen. De zieken oordeel- den haar dan heerszuchtig, koud, koel, zakelijk, ze liet zich niets aan de kinderen gelegen liggen, of 'ze had een Janusgezicht, buitenshuis speelde ze mooi weer en thuis de donder'. Ze nam de kinderen niet voldoende in bescherming tegen de nukken van vader, ze was liefde- loos, hard, kortaf, stug, eenzellig, etc. Het merendeel der patiënten evenwel stak de loftrompet over hun moeder in niet mis te verstane, onverdeeld goede beoordelingen. Vaak echter konden wij ons niet aan de indruk onttrekken, dat onder hun waarderingen deels een protec- tieve houding schuilging ten aanzien van haar, die het lang niet altijd gemakkelijk had gehad in het gezin. Bij uitstek kwam dat naar voren bij drie patiënten, wier vaders suicide gepleegd hadden en hun gezin- nen geheel of nagenoeg geheel sociaal ontwricht achterlieten. De dank die ze moeder schuldig waren, was sterk rationeel gemotiveerd, had veelal betrekking op de positie die ze mede door haar inspanning had- den kunnen bereiken en werd overcompensatoir tot uitdrukking ge- bracht in hun meningen betreffende haar karaktereigenschappen. Dat de overprotectieve dominerende houding van moeder daarbij niet

altijd prettig was, willen ze wel toegeven, maar niet zonder op het onvermijdelijke ervan te wijzen.

De onaangename herinneringen die ze aan vader hadden, centreerden zich rond een gebrek aan contact. Enerzijds was dat het gevolg van zijn als ontoegankelijk ervaren eenzelligheid, anderzijds moet een reden gezocht worden in de permanente angst die de toekomstige paralyse agitans-zieke voor zijn vader had. Deze wordt vaak geschilderd als behept met een driftige, strenge, eisen-stellende natuur die niet zelden reeds door zijn blik het gezin in zijn macht hield als in een affectieve tyrannie. Hij devitaliseerde de kinderlijke ondernemingsdrang, beknotte de vrij-mondigheid en sloot zichzelf en zijn kinderen af voor een speels contact. Hij had niets van de homo ludens. Hij dwong geen respect af door zijn innerlijke karakter-rijkdom, maar door uitwendige macht. De vaders, die in de ogen van patiënten goedig waren, speelden thuis vaak duidelijk de tweede viool. Het waren de 'Jan Goedbloeds' van wie de kinderen geen geweld of dwang te verwachten hadden, maar evenmin steun. Zij waren vaak wel hartelijk, maar de genegenheid die zij voor hun kinderen koesterden, verloor aan zeggingskracht door het weinig viriele fond waarin ze was opgenomen. Het was 'koesteren zonder zekerheid'; een burcht op drijfzand.

Samenvattend moeten we stellen dat het ouderlijk gezin van onze paralyse agitans-lijdens fundamenteel gekenschetst wordt door een gebrek aan geborgenheid en veiligheid voor de kinderen. Evenals Lit (1956) menen wij dat de gestoorde vaderrelatie bij de meeste patiënten centraal staat.

Hun schooltijd

Al onze patiënten hebben de lagere school zonder veel moeilijkheden doorlopen. Velen zelfs met bijzonder goede prestaties. Het merendeel van onze patiënten genoot geen middelbaar onderwijs, hetgeen bij de overgrote meerderheid te wijten was aan het sociaal-economische niveau van de gezinnen en de streek waar zij woonden. Opvallend was evenwel het grote percentage mannelijke paralyse agitans-lijdens, dat door avondcursussen, zelfstudie of bedrijfscursussen hun vakkennis vergrootte met een respect afdwingend doorzettingsvermogen. Zij wendden zich graag tot de studie. Voor velen betekende kennis macht en veiligheid. Gezegden als 'Wat je weet, kunnen ze je niet afnemen', of 'Ik heb nogal wat gelezen over de bliksem, als je er wat van weet,

hoef je er ook niet meer hang voor te zijn', of 'Als je weet, gaat alles meer betekenen' en soortgelijke uitspraken hebben we vaak kunnen beluisteren.

De werksfeer

Al onze vrouwelijke patiënten waren werkzaam in hun eigen of andermans huishouden, uitgezonderd een patiënte die religieuze was. Wat de mannelijke patiënten betrof, viel ons op, dat ze nagenoeg allen werknemers waren. De mannen wier beroep landbouwer was, hadden een eigen bedrijf, waardoor ze redelijk in hun onderhoud konden voorzien. Slechts één andere patiënt had ook een eigen bedrijf *), nl. een architectenbureau, doch genoot daarnaast een vast inkomen. Twee andere patiënten waren als architect werkzaam in een overheidsfunctie. Vier patiënten waren onderwijzer, en één directeur van een familie-N.V., waarin hij moest dansen naar de pijpen van zijn moeder en zijn broer die het grootste gedeelte van het kapitaal bezaten. De academicus (patiënt 1) was werkzaam als beambte. Alle anderen waren fabrieks-employé, waarbij ze zich niet zelden hadden opgewerkt tot voorman, opzichter, bandleider of instructeur. Zonder exceptie hadden zij allen een lange en vlekkeloze staat van dienst achter de rug; het wisselen van werkgever kwam slechts bij uitzondering voor, zelfs niet wanneer er duidelijke spanningen optraden. Wij kregen vaak de indruk, dat de vrees voor het avontuur, de sprong in het onbekende hen tegenhield.

Zonder uitzondering waren zij allen harde werkers die zich vaak aan hun werk wijdden als aan een hobby. Zij kwamen nooit te laat, een eigenschap die hen ook siert bij het polikliniek-bezoek, en zij volvoerden eerst hun werkopdracht alvorens naar huis terug te keren. Niet zelden namen zij ook anderen werk uit handen of ze maakten hun taak af, als dezen teveel tijd verkletst hadden of een te lange koffiepauze hadden genoten. Niet medemenselijke opofferingsgezindheid dreef de patiënt hiertoe, maar het starre plichtsgevoel dwong hen op te knappen waarin een ander nalatig was gebleven. De innerlijke wrevel hierom uitten zij verbaal niet of slechts gematigd, doch verholten kwam die naar voren in hun compensatoire activiteit.

Ze vervulden hun taak met nauwgezetheid en met taaie volharding. Innerlijk voelden zij zich gedreven en vaak zelfs onaangenaam gespan-

*) Deze patiënt viel ook op door zijn enorme angst die hem prepsychotisch maakte. Hij was de enige, die slordigheid verweten werd. Hij stierf plotseling na het maken van een boorgat.

nen. Door het grote verantwoordelijkheidsbesef, maar meer nog om het oog van de meester, pleegden zij roofbouw op zichzelf. Toch kan men niet van hen zeggen, dat zij ten koste van anderen een goede beurt wilden maken bij hun meerderen. Dit was althans zeker niet hun bedoeling. Eerder speelde hier de vrees een aanmerking te krijgen of nalatig geacht te worden, een rol. Door prestaties te leveren die de onverdeelde goedkeuring van anderen wegdroegen, bouwden zij zich een uiterlijke veiligheid op ter bescherming tegen hun innerlijke onzekerheid en irrationele angst via de weg van het affectgewin. De goed bedoelde raad niet zo consciëntieus en hard te werken, omdat immers hun toewijding en ijver overduidelijk waren, werd door de patiënten vaak beschouwd als een heimelijke terechtwijzing.

Van onze vrouwelijke patiënten leerden wij, dat ze huiselijkheid synoniem zagen met kraakhelderheid. Zij poetsten voortdurend, waren altijd in de weer. Zij waren de slavinnen van hun huishouding, waar regelmaat, orde en netheid vaak de leefbaarheid verdrongen.

Hun psychoseksuele leven

73 patiënten waren gehuwd of gehuwd geweest. De grootte van hun gezinnen varieerde sterk. De partnerkeuze gebeurde vaak mede op sterk zakelijke gronden.

De verkeringsstijd was vaak een periode van twijfel; twijfel aan hun liefde, twijfel met betrekking tot het behoud van zelfstandigheid, twijfel ook aan de bevredigingsmogelijkheden van eigen passief-receptieve behoeftespanningen. Vaak wonnen ze het oordeel in van anderen voor hun huwelijk. Een onweerstaanbare verliefdheidsroes kwam niet voor. Prematrimoniële seksuele contacten werden slechts door 2 mannelijke patiënten toegegeven. De motivering hiervan lag in de reactieve houding t.g.v. seksuele taboes in het ouderlijk milieu en hun wens voor vol aangezien te worden. Eén patiënte vertelde een gedwongen huwelijk te hebben gesloten.

Irving Sands (1942) vindt de Parkinsonlijders seksueel agressief, alhoewel zij zich houden aan hun wettige partner. Booth (1948) acht hen in hun huwelijksleven conventioneel en onpersoonlijk en Lit (1956) spreekt over hun seksuele inertie, hun nuchter en verstandelijk reageren zonder belangstelling. Wat wij bij al onze gehuwde patiënten vonden, was, dat zij niet in staat waren zich te geven in intieme contacten en dat er van echte instinctief emotionele deelname geen sprake was. Zij konden zich niet exprimeren, zij wisten ook niet om te gaan met hun

seksuele aandrang en gaven die geen kans. Het meest frappante was dan ook hun ambivalente houding ten aanzien van hun seksualiteit, het verstrikt zijn in een conflict tussen de zich aandienende lust en hun strenge, onvolwassen gewetensfunctie. Ze werden heen en weer geslingerd tussen de actief-agressieve en passief-receptieve behoefte-spanningen en de wens tot bevrediging hiervan. Daarbij bleken de passief-receptieve behoeften te prevaleren. Zij rijpten niet tot een volwassen seksualiteit.

Een saillante illustratie hiervan gaf ons een 46-jarige mannelijke lijder aan paralyse agitans (patiënt 5). Hij was van nature altijd een teruggetrokken, vrij eenzellige, sensitief paranoïde man geweest. Het 20-jarige huwelijksleven werd door beide echtelieden als bijzonder gelukkig gekwalificeerd. Zij hadden één zoon. In tegenstelling tot beide ouderlijke milieus had hun gezin een uitermate gesloten karakter, waarbinnen zo'n grote aan- en afhankelijkheidsbehoefte bestond, dat beide echtelieden afzonderlijk met overtuiging konden zeggen dat geen van hen sinds hun huwelijk ooit ergens alleen een bezoek had afgelegd.

In hun relatie ten opzichte van de buitenwereld bleken zij zich te gedragen als een Siamese tweeling. De zoon was emotioneel bijzonder sterk aan zijn ouders gebonden, speciaal aan de moeder. 'Hij is een echte huismus. Als hij thuis kwam, zag ik aan de twinkeling in de ogen van mijn vrouw, dat zij veel om hem gaf. Daar werd ik jaloers om, want ik voelde me tekort gedaan. Ik heb dat nooit tegen mijn vrouw gezegd, U moet het niet zeggen.'

De avonden kortten ze met kaartspelen of ze keken - gedrieën op een bank zittend - naar de televisie. De zoon zat daarbij altijd tussen zijn vader en moeder in. Naarmate de zoon ouder werd, beleefde patiënt hem meer en meer als een belemmering. De scrupuleus levende man ervoer zijn zoon als een hinderpaal bij heimelijk gewenste mutueel masturbatorische activiteiten met zijn vrouw. Deze aanvankelijk kortstondige gedachtenflits groeide uit tot een obsessie. Even compulsief drong zich de oplossing aan hem op. Het beste zou zijn de zoon te doden, het meest adequaat met een pistoolschot. Naarmate de zoon de 20-jarige leeftijd naderde, werd onze patiënt angstiger en toen zijn zoon opgeroepen werd voor de militaire keuring, verviel patiënt in een angstige, paranoïde, psychotische toestand. Hij durfde het huis niet meer uit, liep zijn vrouw de hele dag achterna, sloot de gordijnen, barricadeerde de deuren en verschool zich radeloos angstig in een hoek, als hij de bel hoorde rinkelen of een auto voorbij hoorde rijden. Hij meende dat de politie hem kwam halen om hem dood te schieten. Meerdere malen had hij zichzelf daarna willen gaan aangeven.

Patiënt werd opgenomen in een streekziekenhuis, waar zijn vrouw hem tweemaal daags bezocht. De derde morgen was zijn psychose verdwenen, doch vertoonde hij een klassiek hypokinetisch-rigide Parkinson-syndroom met tremoren.

Hij werd ongeveer een jaar later op de neurologische afdeling opgenomen voor het ondergaan van een stereotactische ingreep, maar in de pre-operatieve fase werd hij opnieuw psychotisch. Het beeld beantwoordde aan het hierboven beschrevene, maar was uitgebreid met de waan dat zijn genitaal verrot was en dat de politie hem daarom zou doodschieten.

Wij willen de aandacht vestigen op de in deze anamnese opvallende ambivalente houding van patiënt en het tot een voor hem existentiële bedreiging geworden vermeende verlies van zijn vrouw.

Hij geraakte hierdoor in een angstige toestand, wat deels geobjectiveerd en geconcretiseerd werd in zijn vrees voor de politie en tenslotte op pathologische wijze 'gesomatiseerd' in zijn paralyse agitats. De psychose willen we zien als een existentiële reactie op een totale ontreddeering tengevolge van het verlies van bestaanszekerheid. Door de somatisering brengt hij vermoedelijk weer een label evenwicht tot stand, zou men aannemen.

Wij zijn van mening, dat de aan de ziekte van Parkinson lijdende mens zich niet kan of niet durft geven in intieme contacten. Zij schamen zich ervoor 'zich aan te stellen'. Instinctief emotionele deelname aan het liefdesspel is in hun beleven veelal kinderspel; als volwassenen 'dien je je te beheersen'. Zij verwringen in een 'mensonge du caractère' hun seksuele gedrag tot een nuchtere, te verstandelijk gereguleerde, plichtmatige seksualiteit. In hun ouderlijk milieu werden ze zelden of nooit geconfronteerd met de uitwisseling van liefkozingen tussen ouders, het uiten van gevoelens is ongewoon. Zeer sterk doet zich dat gemis gelden op het vlak van de sexualitas en sensualitas, niet alleen door een gebrek aan vorming en ontplooiing van de uitingsmogelijkheden, door het proces van de identificatie, maar ook door de angst om op authentieke individuele wijze deel te hebben aan de ander, en zichzelf weg te schenken ten koste van het gevreesde verlies aan veiligheid. In hun seksuele contacten blijven zij weinig oorspronkelijk en anoniem. Patiënt 1 drukte dit laatste naar onze mening uit door zijn aan dit contact herinnerende bezittingen te destrueren: hij vernietigde zijn dubbelganger.

De hang naar anonimiteit is een trek die ook het maatschappelijk aspect van hun bestaan sterk kleurt. Deze behoefte aan anonimiteit gaf een patiënte kernachtig weer, toen we haar vroegen, waarom ze

haar tremoreren erg vond. 'Je valt op, je bent anders dan anderen. Dat vind ik vreselijk.' Veel patiënten uiten soortgelijke meningen. Ons inziens werpt dit een licht op het feit, dat de meeste patiënten de arts primair consulteren vanwege de sociale hinder die ze van hun lijden ondervinden. De voor iedereen waarneembare motorische belemmering trekt de aandacht van de ander, hetgeen als bijzonder kwellend beleefd wordt. De verhouding patiënt - Mitwelt wordt reciprook als belastend ervaren. De zieken weten dat de nieuwsgierige blik van de ander op hem of haar een verlamme uitwerking heeft en zij proberen er zich aan te onttrekken. Zij mijden het contact met anderen omdat ze zich niet durven bloot geven en het niet willen. *)

PARALYSIS AGITANS EN CONSTITUTIE-TYPE

In de premorbide levensfase hadden de mannelijke patiënten zich een behoorlijke plaats verworven op de sociale ladder. Hun nauwgezetheid, hun doorzettingsvermogen, overgave en plichtsbesef creëerden een situatie, die in het geroepen worden tot de meer leidinggevende functies in het bedrijf of daarbuiten als vanzelfsprekend uitmondde. In onze groep patiënten was het niet ongewoon dat bepaalde mannen b.v. een bestuurspost bekleedden in een of meerdere verenigingen, baanbrekend werk verrichtten in vakbonden, actief lid waren van culturele gezelschappen etc. Maar allen**) waren door anderen naar voren geschoven en aangespoord. Ze werden mogelijk te weinig emotioneel gegrepen spontaan eigen initiatief te ontplooien. Eenmaal een functie aangenomen, vervulden zij haar op voorbeeldige wijze qua prestatie. De aan een functie verbonden politieke aspecten wisten zij niet te bespelen en sociale handigheid van de ander maakte hen gemakkelijk exploiteerbaar. Bleef echter het verzoek uit, dan kenmerkte hun sociale houding zich 'door een gedistantieerd kennis nemen van wat er in hun omgeving gebeurt zonder daaraan deel te nemen' (Lit 1956). Dit is des te merkwaardiger indien men bedenkt, dat het merendeel van

*) Talrijk zijn de rationalisaties waarmee ze de terugtocht uit de maatschappij dekken. Wat zij het meeste duchten is onaangename etikettering met betrekking tot hun kunnen. Schulte (1964) schreef: 'Qualend ist die Diskrepanz zwischen dem, was der Kranke glaubt noch zu vermögen, und der Etikettierung, die ihm von Seiten der Umwelt auf Grund seiner Fassade zu teil wird'. Kortom, zij zijn bang voor minder aangezien te worden dan ze wensen. Zij vrezen het oordeel van de ander en wijzen vaak medelijden om de hierin verholen onmachts-waardering af.

**) Een uitzondering was een patiënte, stammende uit een asociaal gezin, die samen met haar man zich inzette voor misdeelden, de jeugd etc.

onze patiënten een pyknische habitus of minstens sterk pyknische trekken toonde. Geen onzer paralysis agitans-zieken was typisch leptosoom, ofschoon ze in psychisch opzicht cerebrotone trekken hadden. De onderhavige zieken hebben een sensitieve karakterstructuur, zijn vaak artistiek begaafd, maar ze durven of kunnen het niet goed uiten. Ze voelen zich insufficiënt en geremd, gaan niet graag onbekende situaties binnen, doch ze kunnen zich evenwel beter aanpassen dan ze van zichzelf verwachten.

Schlesinger (1925) wijdde een publikatie aan de premorbide persoonlijkheidsstructuur van de lijders aan encephalitis epidemica. Het is interessant, dat hij stelt dat deze patiënten in psychisch opzicht het beeld tonen van 'Legierungen mit überwiegen der zyklischen Momente', zoals 'überhaupt die Erscheinung des Enzephalitiker sehr oft an den pyknischen Habitus Kretschmers erinnert'. Vooruitlopend op de bespreking van de prodromale fase wijzen wij erop, dat bij zeer veel patiënten aan het uitbreken van de somatische verschijnselen een depressie voorafgaat, met sterke vitale stoornissen. Het is ook algemeen bekend, dat patiënten met een zware endogene depressie somatisch tijdelijk het beeld van een hypokinetisch rigide syndroom kunnen tonen: 'erstarrende Rückbildungsdepression' (Becker 1964).

Veel auteurs melden het beter worden van de stemmingstoestand zodra de Parkinson-verschijnselen optreden. Dat hebben ook wij meerdere malen kunnen waarnemen. Maar er zijn ook wel patiënten, die bijzonder dysfoor worden, depressieve buien doormaken, lastig zijn voor huisgenoten en verplegend personeel. In de kliniek vragen ze op een dwingerige manier voortdurend aandacht, maar gedragen zich submissief, zodra ze tegenover de gezagsfiguur staan, die over hun al of niet opgenomen blijven beslist.

Emoties, affecten en veranderingen van stemmingsniveau hebben duidelijke repercussies op de motore prestaties. Een zeer interessante waarneming deden wij bij een 65-jarige vrouw (patiënte 6), die sinds 10 jaar paralysis agitans had, links sterker dan rechts, wat haar invalide dreigde te maken. Zij kwam uit een gezin met hoge sociale aspiraties. De vader liet zich weinig aan de kinderen gelegen liggen. In haar familie zijn meerdere mensen, die geleden hebben aan een endogene depressie, anderen zijn potatores. Een van haar zoons pleegde suicide. Patiënte zelf was bijzonder eerzuchtig en had een cyclothym temperament. Zij was bij opneming vitaal depressief en had suicide-gedachten. Zij was verwickeld in een sterk emotionele en sociale conflictsituatie. Zoals gezegd leed zij bovendien aan een uitgesproken hypokinetisch-rigide paralysis agitans. Terwijl ze doorgaans nauwelijks

tot enige beweging kwam, zagen wij, niet zonder verbazing, hoe ze bij een zaalvisite opgewekt naar ons toekwam en onder het uitroepen van 'kijk dokter, hoe goed het gaat' door de kamer sprong en danste. Het bewegingspatroon van haar extremiteiten had een sterke gelijkenis met chorea. Zij zat boordevol energie en agressie, ze vertoonde een hypomaan gedrag. Wel liep ze nog wat voorover en behield haar gelaat de starheid. Wat was gebeurd? Ze had de laatste dagen honger geleden ondanks haar normale hoeveelheid voedsel. Het was schandelijk dat de zusters dat niet gezien hadden. Ze had 'het hun op hun brood gegeven. Maar begrijp me goed, dokter, ik wil niet klagen.' Deze toestand hield 1 dag aan.

Bij onze literatuurstudie troffen we een publikatie van H. Claude (1921) aan, waarin deze vier patiënten beschrijft met 'troubles mentaux survenus au cours du syndrome Parkinsonien'. Wij citeren: 'dans ces quatre cas, ce qui attirait l'attention, c'était l'apparition brusque, chez les sujets, d'accès de gaieté ou d'excitation tout à fait choquants, mal séants, accompagnés de gestes et parfois de danse, suivi, après quelques minutes, d'une sorte de dépression extrême de mourir, sentiment de honte et de découragement. Ces accès, dans un premier cas, survinrent chez un sujet évoluant vers l'affaiblissement démentiel, les trois autres cas furent observés chez des femmes de trente à cinquante ans, indemnes de manifestations de nature hystérique ou alcoolique. Les crises survenaient avec une soudaineté déconcertante, sur un fond mental normal ou teinté vaguement de mélancholie.'

Wat ons bij de vier patiënten van Henri Claude en bij de onze frappeert is het samengaan enerzijds van een normaal of licht depressief stemmingsleven en het Parkinsonsyndroom, anderzijds van de 'gaieté' en de veel soepeler motoriek die soms een bijna choratisch aspect heeft. Onwillekeurig doet dit fenomeen ons denken aan het abrupte omslaan van de depressie in de manie zoals dat soms bij endogeen manisch depressieven gezien wordt. Behalve in het somato-type heeft de Parkinsonpatiënt ook in psychisch opzicht trekken gemeen met de endogeen manisch-depressieve patiënt.

Deze spontane omslag van een Parkinsonmotoriek in een choreatische vindt zijn pendant in het samengaan van hemichorea en hemiparkinsonisme na een encefalitis (Dor 1962, Sigwald 1964). Na een stereotactisch ingrijpen kan eveneens hemi- (of tijdelijk bilaterale) chorea of ballisme optreden (Dierssen e.a. 1961, Mundiger e.a. 1963, Sigwald 1964, Gillingham e.a. 1964, Houdart e.a. 1965, Brion e.a. 1965, Markham e.a. 1966). Een balansverhouding tussen chorea en Parkinsonsyndroom wordt ook gesuggereerd door het goede effect wat neuroleptica op het choreatisch beeld uitoefenen (Haase 1954).

PERSOONLIJKHEIDSSTRUCTUUR EN INTELLIGENTIE

De divergentie die bestaat tussen de persoonlijkheidsstructuur van verschillende Parkinsonkandidaten is deels het gevolg van de verschillende mate van intelligentie. De intelligentie is een pathoplastische factor. Emoties en gevoelens manifesteren zich in een voorbijgaande desorganisatie van de geordende lichamelijke verhoudingen. Indien men op grond van te geringe verstandelijke vermogens niet tot een relativering van de emotionele spanningstoestand kan geraken of indien er niet voldoende regulerende greep is van de akt van het verstand op emoties verwekkende situaties, blijven zij onopgelost en handhaaft zich ook de lichamelijke desorganisatie. *'Passionata est oboedire rationi'* zegt Thomas van Aquino. In de praktijk bleek ons nu, dat deze regulering faalde en dat bijgevolg overigens normale emotieverwekkende situaties tot een bijna catastrofale desorganisatie aanleiding gaven. Enerzijds moet dat wel het gevolg zijn van een te grote en als afwijkend te kwalificeren sensitiviteit, anderzijds van een niet kunnen omgaan met hun emoties. Hun gevoelsleven is snel aanspreekbaar, maar ze bereiken er de wereld niet mee. Van een integratie tussen verstand en gemoed is zeer beperkt sprake. Zij staan doorgaans té verstandelijk in de wereld, waarbij aangetekend dient te worden, dat hun verstand te weinig emotioneel-affectief doortrokken wordt. Zij hebben geen sprankelende ideeën, en b.v. ook geen tintelende humor. Hun verstandelijke activiteit is niet speels, verloopt in gesedimenteerde conventionele denkschemata en is gespeend van fantasie. Zij heeft de tendens tot een concrete, detailmatige summerende approach: daar waar ze een grote hoeveelheid gegevens creatief moeten verwerken, falen ze veelal. Het lijkt ons niet onwaarschijnlijk, dat de hyperemotiviteit enerzijds en het gebrekkige pathische engagement met de Um- en Mitwelt anderzijds noodt tot een dominant verstandelijk gekleurde greep op de wereld teneinde enige orde erin aan te brengen.

POGING IETS NADERS TE ZEGGEN OMTRENT DE PERSOONLIJKHEIDSSTRUCTUUR VAN DE PARKINSON-PATIËNTEN

Ons inziens kan men niet spreken van een zeer bepaald persoonlijkheidstype, dat helder omschrijfbaar is en zonder meer bij iedere individuele patiënt herkend kan worden. Van de andere kant zijn er toch wel enige wezenlijke gemeenschappelijke trekken te onderkennen. Duidelijk is dit, als men de problematiek vanuit het ongerijmde tracht

te benaderen; b.v. men zal zelden een paralyse agitans-patiënt tegenkomen die oligofreen is, zich niets van maatschappelijke normen aantrekt, een handeloos en verspillend leven leidt, zich weinig aan zijn werk gelegen laat liggen, niets om algemeen aanvaarde principes van handelen geeft, een vadsige luiaard is, of zich in de politieke aspecten van zijn beroep een vlotte kunstenaar toont door zijn vermogen menselijke relaties soepel te hanteren.

Integendeel, het zijn (pseudo-)kalme lieden, die eigenlijk overheerst zijn en sterk conformistisch ingesteld, onveilig buiten de platgetreden paden van de conventie, met weinig speelsheid in hun bestaan. Ze zijn eigenlijk uit nood principiële lieden, omdat buiten het algemeen aanvaarde weinig mogelijkheid bestaat om een creatieve lijn aan het gedrag te geven, waarbij men zich toch safe kan voelen. Het vermogen om op geheel eigen wijze aan het bestaan en de zich daarin voordoende moeilijkheden vorm te geven, schijnt bij deze patiënten beperkt te zijn. De overmatige behoefte aan veiligheid, gecombineerd met de sthenische afweer van het bedreigende, zijn naar onze mening de meest opvallende verschijnselen van hun psychische habitus. Het schijnt, dat ze zeer kwetsbaar zijn en zich met een muur omgeven. Men krijgt slechts enige inzage in hun psychische huishouding als men als absoluut betrouwbaar ervaren wordt. Enkel in een socio-affectief warmer klimaat, waarin ze geen gevaar te duchten hebben, kunnen ze zich enigermate veiliger voelen en zich aan de ander overgeven.

Het gebrek aan geborgenheid maakt hen opgejaagd en doet hen rusteloos zoeken naar externe affirmatie. De afhankelijkheidspositie, waarin ze zich voelen verkeren, betekent tevens dat ze kwetsbaar zijn, hetgeen waarschijnlijk gecompenseerd wordt door een zich-onkwetsbaar-maken. Een van de methoden hierbij is het spontane contact af te weren. Het wordt een kwestie van met vive ogen de kat uit de boom kijken en afwachten, elk risico vermijdend zonder zelf openlijk positie te kiezen, tenzij vanuit formele kaders. Met algemeen aanvaarde principes is men veilig en kan de ander beheerst, zo niet getyranniseerd worden. Meestal zijn het hyper-waakzame mensen, die met grote alertie en sensitiviteit dat wat zich in hun omgeving afspeelt, registreren en taxeren. Die waakzaamheid lijkt ons wezenlijk. Het is interessant, dat men zelden of nooit een genuïne paralyse agitans-zieke ziet, die tevens lijdt aan een uitgesproken bewustzijnsproblematiek, zoals epilepsie. Als ze suf zijn, verdwijnen de tremoren!

In hun wereld is weinig door het directe lustgevoel bepaalde vanzelfsprekendheid. Alles vraagt reflexie in het licht van morele waarden en van nuttigheid en schadelijkheid. Zo wordt elke spontaniteit

belet en een overrationeel bestaan oproepen, waarin de vonk van de eigen bewogenheid ontbreekt. Er is geen affectieve resonantie lijkt het, in feite stellen zij zich doorgaans niet affectief open voor de ander. Het is te gevaarlijk sensitief, centrifugaal conatief met de wereld verbonden te zijn.

Het inzicht in eigen motieven is beperkt, ze maken een droge starre indruk en lijken alleen puur verstandelijk gestabiliseerd. Onmachtig zich óver te geven, vormen ze één brok voorzichtigheid en bedachtzaamheid.

Hoe te verklaren, dat hun bestaan zo ontstellend ontbloomt is van creativiteit, gekenmerkt is door een onvermogen zelf aan alles vorm te geven, om zelf oorspronkelijk te zijn? Ons inziens moet dat gezien worden vanuit hun gebrek aan geborgenheid in deze wereld, wat hen belet deze vrijelijk tegemoet te treden. Ze kunnen zich er niet in thuis weten. Enkel het zich gedragen zoals onder het vigerende normenstelsel verwacht moet worden, een cliché-gedrag aan de dag leggen, doen als de meesten, kan hun veiligheid geven en vrijwaren van kritiek. Denken en werken voltrekt zich in conventionele schemata, daarbuiten moet men het bestaan teveel zélf maken. Dit laatste vraagt zelfstandigheid en zelfvertrouwen, waaraan het hun stuk voor stuk ontbreekt. Affectieve affirmatie van buiten af grijpt hen dan ook diep in het gemoed.

Hun onafhankelijkheid is schijn. De ander, en nog niet eens de ander in zijn particulariteit, heeft een machtige invloed op de Parkinsonpatiënt, niet enkel in negatieve, maar ook in positieve zin. Voor hen is de uitspraak van Sartre 'l'enfer ce sont les autres' en de tegenwerping hierop 'le ciel ce sont les autres' evident waar. Hun gebrek aan autonomie suggereert een onrijp levenspatroon. In hun kindertijd en later hebben ze nooit geleerd zélf en op eigen wijze structurerend centrum te zijn in divergente situaties. De wereld naar hun eigen behoeften organiseren is hun stelselmatig verhinderd. Zij dienen zich strikt te gedragen overeenkomstig de in de ouders verpersoonlijkte maatschappelijk-culturele normen. Eigen behoeften mochten slechts bevredigd worden in een door de maatschappij gesanctioneerd kled. De onzekerheid, welke door het weinig geborgenheid schenkende ouderlijke milieu oproepen werd, wordt zo tegenover de andere met zijn grillen en mogelijk onplezierige verrassingen versterkt. Van meet af aan staan ze in een weinig vertrouwensvolle relatie met de wereld om hen heen.

Gespannen, opgejaagd, onrustig, zich over alles ongerust makend, onzeker, vaak fobisch, hyperlucide op hun hoede zijnde; al deze kwalificaties illustreren het fundamentele gebrek aan veiligheid, geborgen-

heid en bewoonbaarheid van de wereld. De wereld schijnt hun niet als een milieu dat uitnodigt tot een rustig erin verwijlen, maar als een object van weerstand. Zij doet geen appèl op overgave, maar betekent primair een opgave.

Er mag niets aan hun aandacht ontsnappen. Slordigheid betekent chaos en is niet tolereerbaar, want het maakt de wereld minder overzichtelijk. Plichtsbetrachting en discipline maken alles meer berekenbaar, sluiten verrassingen enigszins uit en scheppen orde. Maar met al hun nauwgezetheid hebben ze slechts oog voor het concrete, 'tastbare' nabije, waarin de dingen niet meer zijn dan in het leven van alledag en nauwelijks aanleiding vormen voor enige fantasie of rijkere gedachte.

Ze kunnen moeilijk omschakelen, hebben weerstand tegen het veranderen van omgeving, en zijn moeilijk mobiliseerbaar buiten het eigen vertrouwde straatje, want dit alles vergroot de kwetsbaarheid. Ter bescherming van de eigen bestaanszekerheid willen ze geen enkel risico aanvaarden. Daarom, menen wij, stellen ze ook hoge eisen aan zichzelf, omdat ze bang zijn onder de maat te blijven. Ze zijn gepreoccupeerd met het oordeel van de ander over hen. Hun faalangst en snelle zelfverwijt moet men o.i. in dit licht beschouwen. Het objectieve resultaat van hun inspanningen is het referentiepunt voor het gevoel van eigenwaarde en het zelfrespect. Zij zijn daarbij niet zelf de critische instantie die oordeelt over de kwaliteit van het gepresteerde; dat is altijd de ander. Een authentiek geweten hebben ze eigenlijk niet; hun geweten is nauwelijks meer dan een interiorisatie van externe ouderlijke en maatschappelijke normen.

De ander bezet in hun wereld een machtige sleutelpositie. In de sociale situatie is het het oog van de ander dat affirmerende participatie spreekt en verlost, of de patiënt op zichzelf terugwerpt en hem tot een schouwobject maakt. Het handelen wordt daardoor primair een zich openbarende akt, waarin men zich aan anderen uitlevert. Het vermogen zich spontaan over te geven, ontbreekt hun.

In de ver gevorderde stadia als de patiënten altijd beven, óók als ze alleen zijn, zou men vergelijkenderwijze kunnen stellen, dat de objectiverende ander dermate geïntrojecteerd is, dat ze tot een voortdurende zelfobservatie gedwongen zijn, door hen vaak beschreven als piekeren of denken.

Het anale gedrag van deze patiënten moet o.i. geheel verstaan worden vanuit de handhaving van de status quo terwille van de eigen veiligheid. In feite hebben ze sterk orale trekken, maar ze moeten wel een conservatieve politiek voeren om de situatie zoveel mogelijk in

eigen hand te houden. Een aspect hiervan is het controleren met grote waakzaamheid. Dit vergt tijd. Opgejaagd worden is dan ook een der ergste dingen die hun kan overkomen.

Veel van hun gedrag wordt vaak gebundeld onder het begrip psychasthenie. Wij menen, dat men het beter kan opvatten als een pseudo-psychasthenie omdat ze immers lang niet allemaal representanten zijn van de 'folie du doute'.

Samenvattend moeten we stellen dat de volgende karaktertrekken de premorbide persoonlijkheid van de Parkinson-kandidaat o.i. vaak kenmerken: dwangmatige voorkomendheid, beleefdheid, betrouwbaarheid en plichtsbesef, nauwgezetheid, perfectionisme, conservatisme, vasthoudendheid en eigenzinnigheid. Ze zijn behept met een sterk en star normenbesef en waardebeleven. Ze worden permanent gekweld door innerlijke onveiligheid en onzekerheid en hebben een grote behoefte aan geborgenheid. Ze zijn zeer sensitief en hebben een cyclothym doortrokken temperamentsleven. Op de sociale ladder bereiken ze vaak behoorlijke posities, méér doordat ze gezocht worden dan dat ze zelf hierin penetreren.

Hun premorbide persoonlijkheidsstructuur heeft veel van wat Janet (1908) bedoelt in zijn: 'Psychasthenie et Les Obsessions'. Ze hebben de 'émotivité excessive' die constitutioneel verankerd is, sterke 'sentiments d'incomplétude' en 'des sentiments moraux extra-ordinairement développés'. Het is duidelijk dat de sociaal-culturele normen die de sfeer en de stijl in de Parkinson-milieus bepalen, zeer wel in staat zijn bij daartoe gepredisponeerde mensen psychastheniforme persoonlijkheidstrekken uit te lokken. Even aannemelijk is het dat deze 'Prägung' door de ondeugdelijke pedagogische invloeden, tot dwangneurotische dynamismen aanleiding kan zijn en een moreel masochisme kweekt. In de praktijk zijn de psychastheniforme en dwangneurotische trekken vaak moeilijk te ontrafelen. In ieder geval kan men stellen, dat ze gefixeerd lijken op de anale trede der libido-organisatie. Ze vertonen de hiermede correlatief gedachte karaktereigenschappen en de onrijpe seksualiteitsbeleving. Het anale gedrag van deze patiënten evenwel moet o.i. geheel verstaan worden vanuit de behoefte aan handhaving van de status quo terwille van de eigen veiligheid.

Naar onze mening hebben zowel Lit (1956) als Prick (1963, 1964, 1966a,b) de actief receptieve instelling van de paralyse agitans-patiënten te weinig benadrukt. Ons inziens is het compulsieve gedrag dat deze patiënten kenmerkt, uit nood geboren. Het is als het ware de harde pantsering waarmee ze zich kleden om de weke kern te beschermen.

Een diffuse angst doortrekt hun hele bestaan. Het meest komt deze angst en onzekerheid aan het licht in de sociale sector.

Wezenlijk lijkt ons bij deze zieken de povere dynamiek in hun emotionele expressie. Wanneer Lit (1956) schrijft, dat ze een wild woekerende 'émotivité' hebben, met een sthenische affectcontrole, zijn we het daarmee eens mits hij dit bedoelt met betrekking tot hun intentionele affectiviteit modo Scheler en voorzover impliciet onder de blik van de ander. Receptief levend in een door een diffuse dreiging gekleurde wereld, betekent iedere ongecontroleerde uiting verraad aan hun eigen affectieve veiligheid. Het wekt daarom dan ook geen verbazing dat hun levenshouding gekenmerkt wordt door een voorzichtige en angstvallige aanpassing aan het sociale milieu.

Uitgaande van hun receptiviteit en hun hang naar sociale en affectieve affirmatie, wordt het stellen van daden, die op het oog in strijd zijn met hun eigen belangen, duidelijker. Dit wordt nl. niet gedaan zoals Lit (1956) meent onder dwang van hun te sterke gewetensfunctie, maar om het affectgewin en het daarmee verkregen gevoel van relatieve veiligheid.

Relatieve veiligheid en geborgenheid wordt hun ook geboden als de diffuse angst zich verdicht, structureert tot een concrete bedreiging. Dan hebben ze greep op hun wereld en handelen ze ernaar. Bij de bespreking van de hypokinesie en de kinesia paradoxa zullen we daarop terugkomen. Hier willen we slechts vermelden, dat het vanuit onze visie niet verwonderlijk is, dat ze onder 'zeer reële en moeilijke omstandigheden, b.v. tijdens de bezetting, vaak een opvallende rust en kracht behouden' (Lit 1956) en dat plotselinge gebeurtenissen welke een destructurerende invloed op hun wereldontwerp hebben door hen als een gruwel worden beleefd en hen motorisch ontredderen.

Naar onze mening hebben de patiënten lijdende aan het genuine Parkinsonisme in de grond een oraal gefixeerd karakter. Hiervoor hopen we in de beschrijving van onze klinische ervaringen nog nadere argumenten aan te voeren.

HOOFDSTUK II

KLINISCHE ASPECTEN VAN DE ZIEKTE VAN PARKINSON

INLEIDING

De ziekte van Parkinson komt alleen bij de mens voor. Bij paarden is een analoge doch waarschijnlijk exogeen veroorzaakte aandoening door Cordy (1954) beschreven. Het is bekend, dat paarden, welke veel eten van de in de Sacramento Vallei in Noord-Californië rijkelijk groeiende *centaurus solstitialis* binnen achtenveertig uur zeer ernstige ziekteverschijnselen tonen, waaraan ze nagenoeg alle sterven. Ze krijgen moeilijkheden met het eten en drinken, er treden oro-bucco-linguale dyskinesieën op en eventueel ook een schuifelende onstandvastige gang. Sommige paarden geeuwen veel. Dit acute stadium wordt gevolgd door een hypokinetische fase, die vaak eindigt in de dood ten gevolge van honger en dorst. Postmortaal werden necrosehaarden gevonden in de voorste gedeelten van de globus pallidus en de substantia nigra. Subcutaan inspuiten van het plantenextract bij muizen, ratten en apen veroorzaakte een acute ademhalingsdepressie. Bij deze dieren werden echter geen necrosehaarden vastgesteld. De rol die *centaurus solstitialis* speelt bij het zogenaamde 'paarden-parkinsonisme' is nog niet ontdekt (Stern 1964).

In tegenstelling tot het *paralysis agitans*-beeld bij de mens, wordt deze paardenziekte gekarakteriseerd door het acute ontstaan met zware ziekteverschijnselen, het overwegen van de oro-bucco-linguale dyskinesieën en de snel intredende dood. Bovendien is er duidelijk sprake van een exogeen pathogeen agens.

FREQUENTIE VAN HET PARKINSON-SYNDROOM; ERFELIJKHEID

Paralysis agitans kan familiair voorkomen. Volgens Gowers en Erb (gecit. Onuaguluchi 1964) heeft 15% van de individuen met een Parkinsonsyndroom familieleden met eenzelfde lijden. Erfelijkheid zou volgens Kurland (1954) bij 16% in het spel zijn, volgens Denny Brown (1954) in 4 tot 15%, en volgens Gudmundsson (1967) in 20%. Mjones

(1949) berekende een percentage van 33. Hij neemt aan, dat tremoren het enige symptoom van *paralysis agitans* kunnen vormen.

Wij hebben aan 68 patiënten en een of meer van hun gezinsleden gevraagd, of zij familieleden kenden die stijf waren en beefden; dit bleek bij 12 het geval te zijn. In onze groep patiënten bleek dus minstens bij 17,6% het syndroom in de familie voor te komen. Wellicht is dit percentage in werkelijkheid hoger.

De erfelijkheid verloopt volgens een autosomaal dominant patroon. Er is een geringe penetrantie (Bidaut 1965; Becker 1966; Gudmundsson 1967).

Als men het medicamenteuze Parkinsonisme buiten beschouwing laat, blijkt het syndroom in de Zweedse populatie boven de 50 jaar bij 1,6 pro mille voor te komen (Mjönes 1949). Kurland (1954) berekende voor de hele populatie van Rochester (Minnesota) een pro-millage van 1,87 en voor de gehele U.S.A. een van 1,57. Gudmundsson (1967) stelde het voorkomen in IJsland vast op 1,7 per duizend.

Uit het onderzoek van Gudmundsson (1967) mocht geconcludeerd worden, dat 2,3% van de populatie kans loopt een Parkinsonsyndroom te ontwikkelen, volgens Kurland (1954) is deze kans 2,4%.

SYMPTOMATOLOGIE VAN DE ZIEKTE VAN PARKINSON

Men kan de symptomatologie en het verloop van de *paralysis agitans* als volgt indelen:

A. Prodromale fase.

B. Manifeste fase.

1. Motorische verschijnselen.

- Hypokinesie

- Rigiditeit

- Tremor

- Stoornissen hieruit voortvloeiend

2. Sensorische verschijnselen: reukstoornissen.

3. Vegetatieve verschijnselen.

Prodromale fase

Deze fase is aanleiding tot allerlei verwarring. Veel Parkinson-kandidaten worden aanvankelijk door de internist, de orthopeed, de chirurg of de psychiater gezien. Meestal wordt pas in een meer manifest stadium de ware aard van het ziekteproces onderkend en is een synthese van het klachtenpatroon mogelijk.

Wij hebben de anamnesen van alle klinisch behandelde en poliklinisch bekende patiënten op prodromale verschijnselen onderzocht. Bovendien konden we zelf 11 maal observeren hoe patiënten geleidelijk het syndroom ontwikkelden.

Welke zijn deze prodromale verschijnselen?

1. Vitale stoornissen gaan vaak jaren aan het manifest worden van het ziektebeeld vooraf. Van deze is het vermoeid-zijn een van de belangrijkste. De bewoordingen welke de patiënten kiezen om hun moe-zijn te vertolken laten er geen twijfel over bestaan, dat zij iets anders bedoelen dan de gezonde vermoeidheid, die verwijst naar het voorafgaande fris-zijn en zich-welbevinden, waarin reeds de uitnodiging tot een aangename ontspanning vervat ligt. Het vermoeid-zijn waar deze patiënten over spreken, is een onaangenaam gevoel van een 'wel willen maar niet kunnen'. Aanvankelijk treedt dit op als 'alles te veel wordt', wat later is het een permanente wijze van bestaan, 'waarmee men opstaat en naar bed gaat'. Het is alsof 'je beurs bent geslagen', 'alsof je tegen je zin een lange wandeling hebt moeten maken', 'of je tegengehouden wordt'. Het is alsof een uitwendige macht hen remt, de ontplooiing van hun lichamelijke subjectiviteit onmogelijk maakt. Op dit voor-persoonlijke niveau van het bestaan verleent de mens slechts pathische betekenissen aan zijn wereld in termen van lust en onlust, nut of schade.

Uit ervaring weten we hoe het moe-zijn versterkt of verminderd wordt door de subjectieve zinverlening aan de situatie. 'In het situationele vermoeid-zijn', zegt Buytendijk (1965), 'is het niet-kunnen en het niet-willen onoplosbaar verstrikt als een niet-kunnen-willen, dat tevens een niet-willen-kunnen is'. Het is een feit, dat het van begrip sprekende woord het vermoeid-zijn van de Parkinson-zieke kan verminderen. Ook antidepressiva hebben niet zelden een gunstig effect. Alhoewel hun vermoeid-zijn deels situationeel bepaald is, openbaart de neergang van het organisme zich er waarschijnlijk ook in.

Wij zijn met Calon e.a. (1958) en Buytendijk (1965) van mening, dat het doorleefde dan pas het karakter van een bepaalde wijze van bestaan krijgt, indien het zich gelijktijdig exterioreert in lichamelijke patronen, in casu het zich toe- of afwenden. Anterieur aan iedere bewegingsprestatie ligt de instandhouding van de spiertonus. Het zal duidelijk zijn, dat deze zowel afhankelijk is van lichamelijke, in casu nervale voorwaarden, als van de omstandigheden en de daaraan verleende betekenis. Paralysis agitans-patiënten hebben een gestoorde tonusregulering en reageren met een enorme hypertonie inadequaat op bepaalde

situaties. Dit kan natuurlijk ook bijdragen tot het moe-zijn.

Naast het vermoeid-zijn is het verlamde gevoel in een of meer extremiteiten of een lichaamshelft in zijn geheel zeer frequent. Het lidmaat voelt zwaar aan en men is zich van zijn lichamelijke onlustvol bewust. Van een echte perifere of centrale verlamming is geen sprake, als men tenminste de gebruikelijke klinische criteria hanteert. De patiënten kunnen dan ook alle bewegingen bewust normaal uitvoeren. De aanzet evenwel verloopt trager; het been of de arm blijft in feite of in het beleven van de patiënt achter. Zij bemerken het bij de uitvoering van normalerwijze aan de aandacht onttrokken, maar juist door deze patiënten in een reflexieve attitude waargenomen, bewegingspatronen zoals lopen, pianospelen etc. De zieken formuleren deze ervaring meestal kernachtig: 'Het is net of het been niet van mij is', 'Het luistert niet naar mijn wil', 'De arm wil niet'. Het hier bedoelde fenomeen heeft sterke gelijkenis met de hypokinesie en is er in feite mogelijk een inchoatieve vorm van, waarvoor we de term 'blokkering' gebruiken.

Veel patiënten kunnen zich moeilijk aan nachtrust overgeven getuige inslaapstoornissen en vroeg ontwaken. Sommigen lijden aan een hardnekkige slapeloosheid; het gestoorde slaapritme doet denken aan een dergelijke stoornis bij endogene vitale depressies. Wij hebben de indruk, dat patiënten met relatief heftige tremoren beter slapen dan zij die deze niet hebben. Het lijkt ons van belang dit nader te onderzoeken in verband met de rol die serotonine hierin mogelijk vervult.

Reeds in het vorige hoofdstuk zijn we op de seksuele problematiek van de paralysis agitans-zieken ingegaan. Een veel voorkomend en vaak vroeg optredend symptoom is de impotentie. Men hoort de patiënten er evenwel zelden spontaan over klagen, alhoewel grote psychische spanningen er door kunnen worden opgeroepen.

2. Een niet onbelangrijk percentage van de paralysis agitans-patiënten (in onze groep 19%) vermeldde, dat pijn hun eerste klacht was. Deze kan jaren bestaan voordat andere symptomen de genese ophelderen. Bijna altijd is er sprake van een diep gelokaliseerde, doffe, knagende sensatie, waarvan de uitbreiding door hen niet of slechts bij benadering kan worden aangegeven. Het betreft pijnen in de bovenarmen, schouders of de benen. Meestal komen ze eenzijdig voor. Niet zelden blijft de pijn beperkt tot één extremiteit. Ook hoofdpijn is een frequent gehoorde klacht.

Periodiek optredende pijnen in de grote gewrichten kunnen in de prodromale en manifeste fase een kwellend probleem vormen. Mendel

(1911) en Lewy (1923) spreken over reumatoïde pijnen. Geen van onze patiënten heeft ooit geklaagd over pijn in de kleine gewrichten van handen en voeten.

Koliekpijnen in de bovenbuik kunnen optreden zonder dat daarvoor een oorzaak is aan te wijzen.

Diepe pijnen in een 'geblokkeerd' lidmaat zijn volgens ons zeer suspect voor een beginnende paralyse agitans, zeker als er van een familiäre belasting sprake is.

3. De scala van sensaties die schuil gaat achter de term 'duizeligheid' is zeer gevarieerd. Zelden blijkt men er een draai-sensatie mee te bedoelen. Veelal gaat het om een gevoel van onzekerheid, een labiliteit bijgaan en staan, al of niet gepaard gaande met een gevoel van leegte in het hoofd. Om niet te vallen zoeken ze een houvast.

4. Paresthesiën in handen en voeten worden soms vermeld.

5. Niet zelden gaat jarenlang aan het uitbreken van het syndroom een stadium met neurasthene klachten vooraf, dat lijkt uit te monden in een beeld, dat veel gelijkenis vertoont met een vitale depressie. In deze fase voelen de patiënten zich onrustig en opgejaagd. Ze zijn snel geïrriteerd, affectlabiel en angstig. Ze voelen zich niet meer opgewassen tegen de eisen, die het werk aan hen stelt en kunnen drukte niet verdragen. Ze beperken daarom ook vaak hun sociale contacten; hun spankracht is verminderd. Tenslotte worden het vaak tobbers, wier gedachtengang zich centreert om hun eigen zelf en hun problemen, met toenemende klachten over concentratie- en geheugenzwakte.

Ze worden avitaal en apathisch. Bij onze groep van 68 patiënten zagen we bij 16 gevallen vóór het manifest worden van het syndroom een of meer perioden van psychische desintegratie, met het karakter van een endogene depressie.

Hun denken wordt vaak plotseling geblokkeerd, bepaalde woorden willen hun niet meer toevloeien of het vermogen om hun gedachten te verbaliseren faalt; ze zijn paroxysmaal mutistisch. In ditzelfde stadium voelen ze zich inwendig beven, trillen, vibreren, hebben ze sensaties van gehamer, geklop of slechts van een diffuse onaangename gespannenheid. Het kan maanden tot jaren duren voordat het beven uitwendig waarneembaar wordt.

Dit laatste proces noemt Jacob (1955): 'Distanzierung unter Belastungssituationen'. Hij vermeldt als voorbeelden hiervan: schrik, angst, verdriet, oververmoeidheid, traumata. Hij bedoelt hiermee, dat de

patiënten zich min of meer van hun psychische problematiek bevrijden door hun conflicten te somatiseren.

Manifeste fase

De overgang van de prodromale naar de manifeste fase vindt bij de meerderheid der patiënten in een vrij omschreven levenstijdperk plaats. Hierover bestaat wel overeenstemming. Alle door Parkinson (1817) beschreven patiënten waren ouder dan 50 jaar. Mjönes (1949) stelt op grond van zijn onderzoek dat de manifeste fase veelal begint tussen het 50ste en 65ste jaar en Patrick e.a. (1922) houden ook deze grenzen aan (50 tot 60 jaar), evenals Hartmann-von Monakow (1960).

Wij vonden:

11 tot 15 jaar: 1 (P.E.)	46 tot 50 jaar: 15
16 tot 20 jaar: 0	51 tot 55 jaar: 19
21 tot 25 jaar: 1 (P.E.)	56 tot 60 jaar: 10
26 tot 30 jaar: 1	61 tot 65 jaar: 5
31 tot 35 jaar: 1 (P.E./Erf.)	66 tot 70 jaar: 3
36 tot 40 jaar: 5	71 tot 75 jaar: 0
41 tot 45 jaar: 7	

De gemiddelde leeftijd van de gehele groep bij het begin van de manifeste fase, beoordeeld naar stijfheid en tremoren, is 49,7 jaar. De gemiddelde leeftijd van de patiënten, in wier familie het Parkinsonsyndroom voorkwam, bedraagt 52,8 jaar bij het begin van de manifeste fase. Dit laatste komt overeen met de bevindingen van Mjönes (1949) die voor de erfelijke vorm als gemiddelde beginleeftijd 49 jaar aangeeft, doch verschilt aanmerkelijk van die van Lewy (1923): 63 jaar. Onze groep patiënten is tot op zekere hoogte niet aselekt, daar de klinische observaties plaatsvonden in het kader van een beoordeling van de mogelijkheden van een stereotactische operatie.

Het Parkinsonsyndroom komt vaker bij mannen voor dan bij vrouwen. De verhouding tussen het aantal mannen en vrouwen is volgens Erb 2 : 1, Gowers 2 : 1, Patrick en Levy 3 : 2, Lewy 2 : 1, Onuaguluchi 5 : 3,5 (gecit. Onuaguluchi 1964). Onze groep bestond uit 38 mannen en 30 vrouwen.

Bij 59 patiënten bestond voldoende zekerheid omtrent de links- c.q. rechtsdifferentiatie en de aanvankelijke lateralisatie van rigiditeit en/of tremor. Bij 36 patiënten begon het ziektebeeld in de linkerlichaamshelft, bij 23 in de rechter. Bij 25 patiënten kwam het syndroom het eerst tot uiting in de dominante lichaamshelft, bij 34 in de niet-dominante.

Nu dan de belangrijkste symptomen:

1. Motorische verschijnselen

- Hypokinesie

Volgens Förster werd het eerst op de bewegingsarmoede van de *paralysis agitans*-zieke gewezen door Zingerle (1908). Met name wees deze op het uitvallen van de meebewegingen, welke normalerwijze de geïntendeerde bewegingen begeleiden. Dit evenwel is slechts een deel-aspect van de meer algemene armoede aan bewegingen zowel wat betreft de bewust geïntendeerde als de meer ondoordachte motoriek. De vloeiende dynamiek is uit hun lijfelijheid verdwenen, zij krijgen een 'Statuenhaft' aanzien als van een wassen figuur (Oppenheim 1905). De bewegingen worden doorgaans langzaam uitgevoerd en hebben een oneigen mechanisch verloop als waren ze van een robot, met een grote latentietijd tussen intentie en uitvoering van de beweging. Er is een geleidelijke overgang van bradykinesie naar akinesie.

Hun zich continu in vanzelfsprekendheid afwikkellende souplesse in de omgang met de wereld is verdwenen. Hun zich ontplooiende motorische verschijningswijze is een geremde, de expansie weerstrevende, van aarzeling sprekende. Het vanzelfsprekende 'Aufforderungscharakter' van de wereld is verloren. In het lopen, grijpen, wijzen, kortom in het zelf-bewegend lichaam verschijnt men voor de ander, maakt men zich kenbaar en wordt men potentieel gekend, overal waar 'der Schein der Erscheinung scheint' (Zutt 1963). Daarenboven vermag men, lijfelijk situaties binnentredend, deze vorm te geven, te structureren. Absoluut bewegingsloos is dat ondenkbaar, dan immers existeert men niet meer. De a-(hypo-)kinetische *paralysis agitans*-zieken treden hun wereld motorisch nauwelijks tegemoet, vooral dan wanneer ze creatief moeten optreden. Het uit hun innerlijk opwellend bewegings-initiatief waarin men als vanzelfsprekend een dialoog met de leefwereld aangaat valt weg. De leefwereld is voor hen eerder een opgave dan een gave. De omgang ermee kost hun dan ook doorgaans buitengemeen veel energie. Iedere beweging is een beweging van een bepaalde individuele persoon en bevat als zodanig een uitdrukkingsmoment. Dat geldt a fortiori voor de echte uitdrukkingsbewegingen (emotionele uitdrukkingsmotoriek) doch ook voor de oneigenlijke uitdrukkingsbewegingen (representatieve motoriek) en het handelen.

De emotionele uitdrukkingsmotoriek, die de emotie in haar lichamelijke aspect zelve is, verloopt bij de hypokinetische *paralysis agitans*-patiënten monotoon. Hun gelaatsuitdrukking is karakteristiek door het gemis van genuanceerde mimiek. In deze zin kan men spreken van

een starre gelaatsexpressie. Ze hebben een z.g. a-(hypo-)mimie! Dat wil echter beslist niet zeggen, dat hun gelaat uitdrukingsloos is. In de Duitse literatuur vooral heeft men herhaaldelijk benadrukt, dat het gelaat van de Parkinson-zieken schrik verraadt, 'kristallisierte Schrecke' is. Juister lijkt het ons te spreken van gekristalliseerde angst, om de duurzame en diffuse existentiële nood tot uitdrukking te brengen. De emotionele uitdrukingsbewegingen vormen een wijze van communiceren met de wereld, waarin men elkander op pathisch niveau treft. Straus (1956) schrijft: 'Das empfindende Wesen steht in der Welt, als Teil darauf gerichtet, mit anderen Teilen sich zu einigen oder von ihnen zu scheiden'. Even verder heet het: 'Dieser Weltbezogenheit des Sich-einigens und Sich-trennens und ihrer jeweiligen Realisierung im Sich-Öffnen und Sich-verschliessen vor dem Anderen ist das primäre Erleben zugeordnet'. Op dit communicatief symbiontisch niveau zijn we met de anderen in eenzelfde leefrichting verbonden en vatten we hun gerichtheid op de wereld zonder die leefwereld per se reflexief te kennen. We geeuwen met de geeuwende, voelen ons prettig met de vrolijke, verdrietig met de bedroefde zonder dat we een bewuste motivering van ons gevoelen hoeven te kennen. We reageren in de omgang met anderen op talrijke uitdrukingsmomenten zonder te weten waarop we reageren. In de psychomotoriek wordt iemands attitude ten aanzien van diens wereld toegankelijk. Er is een congruentie met het betekende, een kwalitatieve identiteit (Calon e.a. 1958).

We willen daarom de echte psychomotoriek definiëren als een doorgaans ondoordacht zich afspelend bewegend verschijnen van onze pathische verhouding tot onze leefwereld.

De representatieve bewegingen of oneigenlijke uitdrukingsbewegingen vormen een specifiek menselijke functionele groep. Ze verwijzen naar een subject-wereld-verhouding, waarvan de twee polen gevormd worden door mij en de ander als ander (Calon e.a. 1958). De ander werkt op deze bewegingen normerend en ze staan sterk onder invloed van culturele eisen. De paralyse agitans-patiënten zijn vormelijk, vaak zelfs overdreven formeel. Hun gestes lijken te getuigen van ingetogenheid, beheersing. Uit de context waarin ze worden gebedzigt blijkt evenwel dat angst en de wens de ander gunstig te stemmen het uiteindelijke motief hiertoe zijn. Representatieve bewegingen worden hun als het ware afgedwongen, ze zijn tot op zekere hoogte oneigen. In dubbele betekenis fungeren ze daarom bij de paralyse agitans-zieken en -kandidaten als een placebo!

Alhoewel handelingen primair gericht zijn op een doel buiten het subject, kan men in de wijze van uitvoeren een uitdrukingsaspect on-

derkennen. Men kan bijvoorbeeld de deur sluiten of dichtsmijten, men kan iets afbreken of in elkaar slaan etc. Het in de handeling geïntendeerde doel wordt op verschillende wijzen bereikt.

Het is in dit verband belangrijk zich te realiseren, dat de als inhoud van onze objectiverende reflexie gegeven beweging een andere kwaliteit heeft dan de geleefde beweging die we zelf zijn, en plaats grijpt tegen de achtergrond van onze individuele historiciteit. Buytendijk (1965) stelt, dat de mens met zijn wereld leeft als met een veld van pathisch geleefde betekenissen, welke hij op zinvolle wijze in zijn gedrag kenbaar maakt. Behalve van de meer duurzame individuele en collectief menselijke levenservaringen, hangt de betekenisverlening in sterke mate af van het vermogen zelf scheppend met de wereld om te gaan. Ook de stemming speelt een grote rol. Indien we het humaan bezielde-lichaam-zijn (waarin een scheiding in psychische, mentale, sociale en puur somatische aspecten slechts als gedachteschema toelaatbaar is) in het oog houden, dan moet de conatus in het zich bewegen aan het licht treden.

In iedere zich voltrekkende doelgerichte beweging ligt een keuze besloten. Er is een relatieve vrijheid in de keuze van de middelen en de weg tot het doel. Zonder im- of expliciete keuze wordt een doel in feite niet geïntendeerd. Dit biedt interessante aanknopingspunten ter interpretatie van de bewegingsarmoede van deze patiënten. Het zou kunnen zijn dat het symptoom hypokinesie, opgevat als een gedrag, de personale twijfel is in zijn lijfelijke verschijningsvorm. Het is bekend, dat de hypokinesie plots kan omslaan in een kinesia paradoxa, of zelfs, zoals wij in één geval observeerden, in een hyperkinetisch gedrag. De openheid voor situatieve invloeden van deze symptomen is door Lit (1956) in zijn voortreffelijke dissertatie ons inziens terecht beklemtoond.

In de dialectiek tussen een individu en zijn Mitwelt staat het individu als structurerend centrum (Luyten 1962). De conatus evenwel vooronderstelt een bewegen-kunnen, en er ligt een bewegingsrichting in besloten: een toewending naar of afwending van het zich in onze wereld presentstellende, afhankelijk van de subjectieve betekenisverlening.

Met dit voor ogen willen we de hypokinesie als menselijk gedrag hernemen.

Het is een reeds lang bekend feit, dat de hypo-(a-)kinesie van de paralysis agitans-lijder vermindert of zelfs verdwijnt als er een vertrouwelijke sfeer geschapen wordt of bepaalde heftige emoties zich van hem meester maken. Een vertrouwelijke sfeer komt niet tot stand in een medelijdende benadering en nog minder in een koel zakelijke

of autoritaire houding. In beide gevallen verergeren de symptomen. Slechts dan wanneer een warmhartig en onverplichtend affectief rapport tot stand komt, waarin de patiënten zich affectief geaffirmeerd en veilig weten gelukt het hun zich te ontspannen en treedt niet zelden tijdelijk een normaler en soepeler bewegingspatroon op. We kunnen met niet genoeg nadruk stellen, dat naar onze overtuiging hierbij het ervaren van wederzijdse sympathie essentieel is. Opvallend hierbij is, dat de blik een centrale rol speelt. Het is een antieke, maar daarom natuurlijk nog geenszins tegen-wetenschappelijke overtuiging, dat de ogen de spiegels der ziel zijn. Het merkwaardige feit doet zich voor, dat hypokinetische paralyse agitans-patiënten, hoe weinig motorisch zij ook met hun wereld geëngageerd lijken, deze hyperattentief in zich opnemen. Zij staan er wel voor open, getuige het goede oogcontact, het ongedurig blikmatig aftasten van de omgeving en de warme gloed welke hun ogen doorgaans uitstralen. In het kijken naar het andere wendt men zich tot zijn wereld en is deze in haar onmiddellijke presentie gegeven. Ziende neemt men het andere in zich op en sticht men er een woordeloze communicatie mee. Ogen vernemen en spreken (Zutt 1963). De ogen zijn de dragers van de blik, welke op de ander rust of hem priemt, de ander affirmeert of vernietigt. Die blik is men zelf. Met de blik kan men macht uitoefenen over de ander. Juist om dit aspect heeft de blik van de ander voor de Parkinson-patiënt een magische kracht. Bekeken worden immers betekent geplaatst zijn tegenover de aanwezige andere en aan hem overgeleverd zijn. Men wordt uit de eigen intimiteit gerukt en gedwongen zich openlijk waar te maken. Wellicht verklaart dit waarom veel patiënten in het holst van de nacht of binnen de veilige beslotenheid van het huis of de donkerste tot betere motorische prestaties komen dan overdag. Niet gepijnigd door de blik van de ander (waarin men impliciet op waarde gewogen wordt, beoordeeld wordt) treden zij hun wereld expansiever tegemoet.

De gevoeligheid voor het oordeel van de ander impliceert de wens een plaats in diens waardenwereld in te nemen en een hunkering deze plaats te behouden. Er ligt het verlangen geaccepteerd te worden aan ten grondslag. Ten einde dit te bereiken zal men zich zoveel mogelijk proberen te gedragen volgens de normen van die ander. Daarbij wordt de spontaniteit ingeruild tegen bedachtzaamheid, afwachting, aarzeling. De keuze van de richting blijft daarin altijd twijfelachtig, omdat ze niet per se congruent is aan de eigen wensen en verlangens, maar voortdurend gesanctioneerd dient te worden door de ander. Het is in dit licht dan ook begrijpelijk, dat de Parkinson-patiënten bij voorkeur de platgetreden paden der conventie betreden en het in hun bewegingen

gelegen eigen uitdrukkingaspect niet op de voorgrond stellen. Met andere woorden, de expansieve centrifugale pool van hun pathische relatie wordt belemmerd, want ze geven er zich te veel in prijs. Deze dynamiek voorkomt ook de open agressie; ze verbergen zich achter een masker, zij gedragen zich hypokinetisch.

Geconfronteerd evenwel met de zinloosheid van hun pogingen geaccepteerd te worden door de ander en het ineensstorten van het hierop gebouwde toekomstontwerp kunnen ze in woede ontsteken. De ander is dan niet meer de oordelende, die gevreesd moet worden en bij wiens gratie het leven inhoud heeft, maar degene, die het bestaan zelf onmogelijk tracht te maken. Dan is de oordelende houding van de ander irrelevant en leven ze conform een overwegend eigen pathische betekenisverlening. Hun gedrag is dan normaal. In de pathische situatie van het dromen voeren ze krachtige, snelle, adequate en goed-gecoördineerde bewegingen uit; voor zover ons bekend alleen van agressieve aard. De patiënten kunnen zich in levensbedreigende situaties vaak normaal bewegen. Een bekend voorbeeld is de vlucht uit een brandend huis. Ook in deze situaties speelt de ander als oordelende en normerende instantie geen rol. Dit soort situaties hebben een sterk structurerende werking op de diffuse angst van de Parkinson-patiënt. De ongeborgenheid wordt duidelijker aan een object of situatie gebonden. De patiënten voelen dan relatief meer zekerheid. Het gevaar is nu eenzinnig, er valt niet meer te twijfelen of te aarzelen. Het appèl van de situatie is dwingend en de patiënt handelt ernaar.

Op de kinesia paradoxa komen we bij de bespreking van de spraak nog nader terug.

Resumerend: Het menselijk lichamelijk bestaan is een bewegend-zijn in welks bewegingen de pathische relatie tussen de mens en zijn wereld gestalte krijgt. Deze dialoog van subject en wereld is gevat in een persoonlijk historisch perspectief. Welnu, Parkinson-patiënten leiden een diffuus-angstig bestaan. Het verschaald bewegingspatroon kan verstaan worden binnen een sociopsychologische setting als een laten vallen van de eigen creatieve conatus, waarmee correleert de sanctionerende macht van de ander zoals blijkt uit hun handelen en zelf-expressie; zij hebben hun lijfelijkheid meer dan dat ze deze zijn, waardoor de zelfexpressie oneigen is en als het ware door de normen van de ander bepaald wordt in wiens wereld zij een plaats willen innemen. Dit geeft ook inzicht in de overgevoeligheid voor de blik van de ander zowel in positieve als in negatieve zin.

Uit bovenstaande overwegingen moge duidelijk zijn, dat de beoor-

deling van de mate van hypokinesie bij het neurologisch onderzoek, waarbij men vaak in dubbel opzicht naakt tegenover de onderzoeker staat, een hachelijke zaak is. In deze onnatuurlijke situatie pleegt men zich een indruk te vormen van de hypokinesie door alledaagse motore prestaties als bijvoorbeeld zich aankleden, lopen, draaien in bed etc. op snelheid, effectiviteit en gaafheid van patroon te taxeren. Binnen de objectiverende neurologische discipline wordt de hypokinesie gedefinieerd als de bewegingsdeficiëntie voor zoverre deze niet verklaarbaar is uit hypertonie of verlammingen. Naast de algemene bewegingsarmoede gelden daarbij enkele meer gespecificeerde symptomen als indicia voor de hypokinesie:

-- Het maskergelaat kwam reeds ter sprake. Daarbij is de zeldzame lidslag (symptoom van Stellwag) een opvallend fenomeen. Volgens Mendel (1911) is dit typischer voor paralyse agitans dan voor hyperthyreoïdie. Een ander vaak voorkomend verschijnsel is het frontalis-symptoom (Moczutowsky gecit. Mendel 1911). Het lukt de patiënten vaak niet de voorhoofdshuid te rimpelen of een bestaande rimpeling ongedaan te maken. Bij de patiënten, bij wie we dit fenomeen zagen, was er steeds sprake van een gecombineerd voorkomen van hypokinesie en rigiditeit.

-- De mondpartij bij het huilen en lachen vertoont een nagenoeg identiek bewegingspatroon; het snikken ontbreekt vaak bij het huilen.

-- De torsiebewegingen van romp, nek en armen, het ballen van de vuisten, de dorsaal- of plantairflexie van de voeten, kortom het zich uitrekken, wat deel uitmaakt van het aangename geeuwen, is veelal afwezig. In dit verband is het interessant te vermelden, dat een onzer multiple scleroselijders zijn 'dropping foot' niet willekeurig naar dorsaal kon bewegen, doch juist bij het lustvolle geeuwen een krachtige dorsaalflexie uitvoerde.

-- Een aantal bewegingen welke normalerwijze de geïntendeerde beweging begeleiden zijn afwezig. Het betreft die, welke in dienst staan van het behoud van evenwicht, of het zetten van kracht beter mogelijk maken. Tot deze categorie zouden wij o.a. willen rekenen het wegvallen van de pendelbewegingen van de armen bij het lopen (Schwab e.a. 1959, Spiegel e.a. 1962, Martin e.a. 1962). Dupré (gecit. Hunt 1917) ziet dit symptoom als een verlies van in de menselijke motoriek aanwezige resten van het viervoeterstadium. Buchthal e.a. (1965) achten op grond van elektromyografische onderzoeken de in de tijd verkeerde coördinatie van flexoren en extensoren voor het uitvallen van de pendelbewegingen verantwoordelijk.

-- Bij het opstaan uit zittende houding treedt vaak de gebrekkige regu-

lering van het zwaartepunt aan het licht. Het sluiten van de voeten, het voorover neigen van de romp, de stevige druk van de hielen op de grond alsmede de vaste greep op de armleuning zijn onvoldoende. Anderzijds vallen ze bij het gaan zitten plomp in hun stoel, waarbij hun voeten niet zelden het contact met de onderlaag verliezen. Het propulsiefenomeen, de latero- en retropulsie zijn alle uitingen van een gebrekkige regulering van het zwaartepunt. Bij het struikelen vallen de patiënten plomp, zonder dat de gebruikelijke afweerbewegingen zoals het strekken van de armen en het ver naar voren plaatsen van de voet, teneinde de val te breken, optreden.

Hunt (1918), Martin e.a. (1962) en Martin (1965) hebben aan het uitvallen van de geassocieerde bewegingen zeer lezenswaardige studies gewijd.

-- Reeds in het bovenstaande werd gewezen op de reductie van de bewegingsamplitudines. Zeer gemakkelijk kan men dat objectiveren aan de 'marche à petits pas' en het micrografische schrift. Dit laatste treedt vooral op als men hen laat schrijven op ongelinieerd papier (Froment 1927). Het is ons opgevallen hoe bij sommige patiënten het micrografisch schrijven plotseling overging in heftige schudbewegingen. Dezelfde patiënten deden dit niet of in veel mindere mate, indien men hen de gelegenheid gaf op gelinieerd papier te schrijven.

De druk van de pen op het papier is ongelijkmatig. Opvallend is vaak het sterke pezenspel over het dorsum van de pols. Normaal schuift de schrijvende hand automatisch over het papier, zodra de dorsaalflexie in de pols een meer tonisch karakter begint te krijgen. Dit verschuiven gebeurt bij de Parkinson-patiënten niet of niet op tijd. Mogelijk is dit een reden voor het feit, dat behalve een geleidelijke vermindering van amplitudo ook een steeds kleiner wordende ruimte tussen opeenvolgende letters gezien wordt.

-- Enkele zeldzame, waarschijnlijk hypokinetische verschijnselen met betrekking tot de oogbolbewegingen willen we kort vermelden.

Debove (gecit. Mendel 1911) beschreef de 'latéropulsion oculaire', waaronder een verlangzaming van de zijwaartse oogbolbewegingen verstaan wordt. De patiënten kleven als het ware visueel aan de objecten (Fixationsrigidität van Jacob, 1955). In extremis voorhanden betekent dit een stilstaan van de oogbol; een pseudo-ophthalmoplegia van Wernicke. Wij hebben deze fenomenen eenmaal gezien. Het gold een zeer vormelijke patiënt, lijdende aan een postencefalitisch Parkinsonisme, hetgeen hem overigens niet erg hinderde. Toen hij in sociale moeilijkheden geraakte, verviel hij in een depressie en klaagde over dubbelbeelden. De volgbewegingen van de ogen waren zeer langzaam.

Nadat zijn depressie was opgeklaard, verdwenen de oogklachten vrij snel. De volgbewegingen waren toen weer normaal.

Wellicht mag men deze symptomen zien als *passagère accentuaties* van de hypokinetische toestand. Met betrekking tot de motoriek van romp en extremiteiten pleegt men dan te spreken van 'bevriezing van de motoriek'. Het is een imposant fenomeen, dat zich ook in de articulo-motoriek en de denkact kan openbaren.

De spraak, gezien in het licht van de hypokinesie

Paralysis agitans-patiënten hebben doorgaans een karakteristieke spraak. Ze spreken monotoon, langzaam, zacht en hoog. Hun stemgeluid is niet helder. De stemomvang is gering. Tijdens het spreken vermindert het stemvolume soms geleidelijk. Zij articuleren slecht en soms hoort men een tremor in hun stem doorklinken.

De voor het normale spreken zo kenmerkende intonatie, die de pathische zin van het gesprokene vrijgeeft, is verdwenen. Dit is naar onze observaties de meest constante afwijking in de Parkinson-spraak.

Enkele minder frequent voorkomende verschijnselen verdienen de aandacht. Wij doelen hier op de palilalie en de 'tachyphémie paroxystique'. Onder palilalie wordt verstaan het steeds sneller en onduidelijker spreken, totdat hun taal verzandt in een ritmisch murmelen. Men kan hierin een combinatie zien van iteratie en propulsie. Bij de tachyphémie paroxystique worden woorden of hele zinnen aanvalsgewijze steeds sneller herhaald (Claude 1921, Wunderli 1962). Dit fenomeen komt vooral bij postencephalici voor.

Een van de meest boeiende fenomenen is het akinetisch mutisme (mutisme akinétique, mutisme parkinsonien: Babinski e.a. 1921). Babinski beschreef een patiënte, die periodiek in een toestand verkeerde, dat ze geen woord kon uitbrengen, niet kon slikken noch de mond openen. Patiënte zelf stelde het als volgt: 'Si je ne parle pas, celà provient, à mon avis, de la langue qui est ankylosée. La salive me gêne également. Quand je ne salive pas, je parle plus volontiers et sans gêne. Je voudrais parler bien souvent et ne puis le faire. Quelque chose m'arrête et pourtant je voudrais bien parler; celà m'agace de ne pouvoir le faire quand parfois on a tant à dire.' Babinski's patiënte bleef b.v. dagenlang mutistisch toen de door haar ontboden notaris kwam om haar testament te regelen.

Kortdurende mutistische toestanden treft men bij paralysis agitans-patiënten vaak aan. Zij vormen dan doorgaans een onderdeel van een

algehele motorische bevrozing. Behalve dat de patiënten niet in staat zijn tot het verbaliseren van het gedachte, kunnen ze soms ook geen orde stellen op hun denken. Het is ons opgevallen, dat deze verschijnselen sterk situationeel bepaald zijn. Zij treden vooral op in een niet-verwachte situatie, welke bij de patiënten een soort catastrofe-reactie oproept en hen benauwt, omdat hun compulsieve rigide en gedetailleerde wereldontwerp doorkruist wordt. Met een enkel saillant voorbeeld willen wij dit toelichten: een onzer mannelijke, overwegend hypokinetische paralyse agitans-lijdens werkt reeds 25 jaar als uitvoerder bij een bouwbedrijf, waar hij om zijn vakmanschap en karaktereigenschappen hoog geprezen wordt. Als deze patiënt telefonisch contact opneemt met een van zijn collegae maar toevallig niet de verwachte persoon maar een ander aan de lijn krijgt, is hij gedurende een of twee minuten mutistisch. Hij is met stomheid geslagen! Dit is een deel van een algemene bevrozing. Na een aanvankelijke overrompelingsreactie weet hij precies wat hij wil zeggen, maar kán het niet. Hij lijdt hier erg onder 'omdat het zo'n vreemde indruk maakt op de ander'. Reden waarom hij dit soort karweitjes aan zijn onderbaas overlaat.

In de benauwenisverwekkende overrompeling is men als het ware de speelbal van de ander en voelt men zichzelf het object van machten, die zich onttrekken aan het structurerende vermogen van het subject. In feite verliest men zijn positie als structurerend centrum in de dialectiek met de situatie. Men wordt gedegradeerd tot een object in een wereld, die niet meer de door henzelf beheerste leefwereld is. In een dergelijke situatie is er van een echte dialectiek geen sprake en het komt ons dan ook verstaanbaar voor, dat de meest typisch humane wijze van contact nemen, het spreken, wordt opgeheven. Ze worden voornamelijk toegesproken, bevolen, maar kunnen niet reciproceren.

Het omgekeerde, het periodiek normaal of bijna normaal kunnen spreken, komt eveneens voor. Men kan dit nog eens vaststellen tijdens woede-uitbarstingen van de patiënt. Bij sommigen worden zo huwelijksconflicten, blijkens informatie van beide echtelieden, luidkeels uitgevochten. Blijkbaar is de emotioneel expressieve articulomotoriek potentieel gaaf. Met name dan wanneer ze hun beheersing verliezen.

Wij menen, dat het receptief ingestelde, doch doorgaans redelijk goed geïntegreerde individu, zich pas tot een motorisch afreageren laat verleiden, indien het zich reëel of vermeend in staat acht partij te geven. Als dit niet het geval is, dan beheerst het zich of het wordt overgeleverd aan een zichzelf verlamme machteloze woede.

Hun houding ten aanzien van het kwade hangt behalve van de geaardheid van het temperament in hoge mate af van de individuele en

collectief menselijke levenservaringen en normen. In de biografische anamnesen van paralysis agitans-patiënten blijkt steeds weer, dat ze geleerd hebben hun gevoelens juist niet te uiten. Het fundamentele gevoel van onzekerheid en onveiligheid dat hun bestaan kenmerkt, draagt er toe bij dat ze alles doen om niet de antipathie van de ander op te roepen. Het is dan ook een zeldzaamheid dat ze hun woede ten overstaan van een gezagsdrager uiten. Slechts dan wanneer de bevrediging van passief-receptieve behoeften hen totaal ontzegd wordt, door iemand van wie ze niets te vrezen of te verwachten hebben, kan woede doorbreken met het volledige psychomotorische patroon dat er bij hoort. Dan spreken ze normaal goed gearticuleerd en luid. Ten einde raad nemen ze zelf het heft in handen en dicteren hun wensen! In de drift bestaat men ego-fugaal, is men buiten zichzelf en gaat men volledig pathisch in de situatie op.

Zij kunnen ook beter spreken in situaties, die gekenmerkt worden door een sfeer van wederzijds vertrouwen en sympathie. Hierop wijzen we reeds bij de bespreking van de hypokinesie. In de spaarzame momenten, dat ze echt plezier beleven, ontglipt hun wel een gulle lach en gaan ze soms zelfs een goed gearticuleerd verbaal steekspel aan. In deze situaties is men bevrijd van de sociale beklemming.

Kortom, wanneer paralysis agitans-patiënten in staat zijn hun bedachtzame, weifelende, overmatig reflexieve attitude prijs te geven, blijken ze beter te kunnen spreken.

Het feit, dat het hypokinetische gedrag volledig kan verdwijnen in bepaalde situaties impliceert, dat structureel organische lesies niet alléén verantwoordelijk gesteld kunnen worden.

- Rigiditeit

De medicus practicus pleegt de toestanden van verhoogde tonus van de dwarsgestreepte musculatuur te onderscheiden in rigiditeit en spasticiteit. Onder rigiditeit wordt verstaan de vermeerdering van spier-tonus zowel in flexoren als extensoren, welke over de hele uitgebreidheid van een passieve flexie- en extensiebeweging merkbaar is (Benda e.a. 1942). Bij spasticiteit neemt de weerstand bij het passieve buigen van een extremiteit geleidelijk toe om dan ineens weg te vallen: het z.g. knipmesfenomeen.

Met betrekking tot de rigiditeit wordt ook gesproken van een plastische weerstand (Denny Brown 1962). De onderzoeker ervaart hierbij een sensatie die sterke gelijkenis vertoont met die van het buigen van

een loden pijp of het deformeren van een wassen substantie.

De rigiditeit vermindert als het de patiënt gelukt een psychische en fysieke ontspannen houding aan te nemen, en vaak ook als de rigide extremiteit ondersteund wordt. Hij wordt sterker bij een angstige gespannenheid, in de koude en bij het op commando moeten uitvoeren van een willekeurige beweging. In deze laatste situatie blijkt de tonus behalve in het willekeurig bewogen lidmaat ook in de dwarsgestreepte spieren elders hoger te worden. Men kan dit duidelijk aantonen wanneer men tijdens het op verzoek uitvoeren van op en neer gaande bewegingen (pompen) met een arm, een andere extremiteit passief buigt of strekt. In het passief bewogen lidmaat bemerkt men dan een toename van de weerstand en voelt men hierin bovendien vaak zeer fraai ritmische fluctuaties: het tandradfenomeen.

Het tandradfenomeen is specifiek voor rigiditeit, doch niet voor Parkinsonisme. Wij hebben het herhaaldelijk kunnen vaststellen bij katatone schizofrenen en geagiteerde vitaal depressieven, ook voordat deze patiënten enig neurolepticum hadden gebruikt.

Op grond van klinisch feitenmateriaal lijkt het waarschijnlijk, dat het tandradfenomeen primair verband houdt met de rigiditeit en niet een op de hypertonie gesuperponeerd tremorritme representeert zoals o.a. Denny Brown beweert (1962). Op de eerste plaats blijkt het ritme van het tandrad niet altijd overeen te komen met dat van de tremor. Op de tweede plaats blijkt een zekere minimale snelheid van de passieve bewegingsexcursies nodig te zijn wil het tandradfenomeen optreden, men mist het bij lagere snelheden.

In nauw verband met de rigiditeit staat het symptoom dystonie, waaronder we hier verstaan de permanente hypertone houdingsafwijking bij rigiditeit. De houding van de paralyse agitans-lijder heeft sterke gelijkenis met die van de mens op zijn oude dag. Zijn hele lichaam geraakt in een flexietoestand met hoog-thoracale kyfose, gebogen ellebogen en knieën, flexie en pronatie in de polsen, inversie en adductie van de voeten. In bed gelegen nemen ze vaak een foetale houding aan. In de dystonie vervloeien rigiditeit en hypokinesie met elkaar, het is als het ware een gestolde beweging.

In de flexiedystonie (Denny Brown 1962) geeft de paralyse agitans-zieke zijn rechtopstaande houding prijs. Straus (1949) schreef een antropologische studie over 'die aufrechte Haltung'. De moeite, die het iedere individuele mens kost zich aan het viervoeterstadium te ontworstelen, wordt beloond met een vrijheid van handelen, waardoor de mens excentrisch en als meester tegenover het hem omringende staat. Tweebenig lopen betekent: durven balanceren op een been, in

het vertrouwen dat de zwevende voet weer vaste grond onder zich zal krijgen. 'Unser Gehen ist eine Bewegung auf Kredit.' Maar welke paralyse agitans-patiënt waagt een wissel te trekken op de toekomst? Welke paralyse agitans-patiënt kan zijn potentiële vrijheid realiseren en gaat zelfverzekerd zijn gang? Zou de flexiedystonie, als humaan gedrag opgevat, hiervan niet de uitdrukking kunnen zijn?

Bij de door ons onderzochte patiënten bleken hypokinesie en rigiditeit altijd tezamen voor te komen, alhoewel bij de enen het accent op de hypokinesie en bij de anderen op de rigiditeit gelegen was.

Paralyse agitans-patiënten zijn erg kwetsbaar van nature. Ze stellen alles in het werk om zichzelf veilig te stellen tegenover een wereld die voor hen doorgaans bedreiging betekent. Ze hebben een sterke behoefte aan een hen affirmerend gevoelscontact, hetgeen een zekere mate van uit zich zelf treden naar de wereld vereist, zo ze hier aan toe willen komen. Zij bevinden zich daarom in een uiterst ambivalente situatie: de behoefte aan ongestoorde rust en veiligheid noopt hen zich af te grendelen, de hang naar affirmatie evenwel noopt hen dit ook actief te zoeken en zich op het glibberige pad van het risico te wagen. De conatus moet daarom wel in zichzelf vastlopen, omdat hij op een zeker moment het punt bereikt, waar het gevaar hem te groot wordt en de verdediging begint. Zowel van binnenuit als van buitenaf wordt de voltooiing van de akt gehinderd en blijft deze steken in de gespannen aanzet van de beweging. De hypertonie vloeit niet af, de patiënt is motorisch rigide.

De hypokinesie vindt haar oorsprong veel meer in de subjectpool van de subject-wereld verhouding, zij is de onmiddellijke exterioratie van de innerlijke onzekerheid zelf. Als dat zo is, dan heeft dat natuurlijk consequenties voor de therapie. Een aanwijzing zien wij in een vermindering van de rigiditeit na stereotactische ingrepen, terwijl de hypokinesie niet verbetert, vaak zelfs meer uitgesproken wordt. Men kan dit als volgt interpreteren: de nervale conditie voor de actief defensieve component der rigiditeit schijnt uitgeschakeld, zodat de laatste defensiemogelijkheid uit de hand geslagen wordt en hun niets anders rest dan de hypokinetische gedragswijze te intensiveren. Wat de psychotherapeutische begeleiding betreft zou men mogen verwachten, dat de meer rigide patiënten een betere prognose hebben, daar zij hun wereld nog steeds actief tegemoet neigen te treden. Het lijkt ons de moeite waard dit nader te onderzoeken.

Samenvattend: men kan de dynamiek van de rigiditeit het best toelichten aan de hand van een metafoor. Zo zou men de Parkinson-lijder en de schuwe egel eenzelfde dynamisme ten aanzien van de bedreigende

wereld kunnen toeschrijven in zulk een vergelijking. In een bedreigende situatie ontrolt de egel zich niet (passieve defensie), durft niet verder op zoek te gaan, en zet zijn stekels op (actieve defensie). Deze vergelijking doortrekkend kan men de stereotactische operatie op de combinatie van rigiditeit en hypokinesie vergelijken met een afknippen van de stekels van de egel, zodat het dier niets anders overblijft dan een intensiveren van zijn passieve afweer door zich verder in elkaar te rollen en elk engagement met zijn wereld verder te vermijden.

Tremor

Door geen van de ons bekende paralysis agitans-patiënten werd de hulp van de arts ingeroepen om reden van hypokinesie. Sommige kwamen voor hun stijfheid, praktisch allemaal kwamen ze vanwege hun tremoren. Klaarblijkelijk wordt de tremor meer ik-vreemd ervaren dan de hypokinesie en rigiditeit.

In het subjectieve beleven van de patiënten is veelal de tremor het eerste objectieve teken van hun ziek-zijn. Het is een ritmisch oscillerende beweging, die aanvankelijk slechts één hand betreft, doch geleidelijk aan ook in de andere extremiteiten zichtbaar wordt. Soms begint hij in een been. Deze karakteristieke uitbreiding deed Parkinson (1817) vermoeden, dat er een myelumlijden aan ten grondslag lag. Kenmerkend is dat de tremor blijft bestaan in rust; alhoewel doorgaans betiteld als een rusttremor, moet men gezien de combinatie met hypertonie eerder van een houdingstremor spreken. Soms neemt hij bij geïntendeerde bewegingen, vooral violente, af (o.a. Parkinson 1817, Oppenheim 1905, Mendel 1911, Förster e.a. 1912), soms wordt hij sterker.

Het is evident, dat psychologische factoren een grote rol spelen. Wanneer de patiënten zich bekeken voelen, wanneer een im- of expliciet appèl op hen gedaan wordt hun best te doen, groeit de tremor niet zelden uit tot een grove schudbeweging. Dat is met name het geval als de te stellen handeling een niet sterk vertrouwdheidsaspect draagt. 'Alleen al als ik denk, dat ik dit of dat moet doen, begin ik al te beven.' Faalangst, minderwaardigheidsgevoelens en de subjectief als bedreigend getaxeerde situaties zijn hier grotendeels debet aan. Het is dan ook begrijpelijk, dat de tremor verdwijnt als ze in hun eigen tempo en omgeving een hun vertrouwde en ingeslepen handeling uitvoeren. Bij het werken met ingewikkelde machines, waarmee ze jarenlang zijn omgegaan, hindert de tremor hen vaak niet. In deze context komt ons

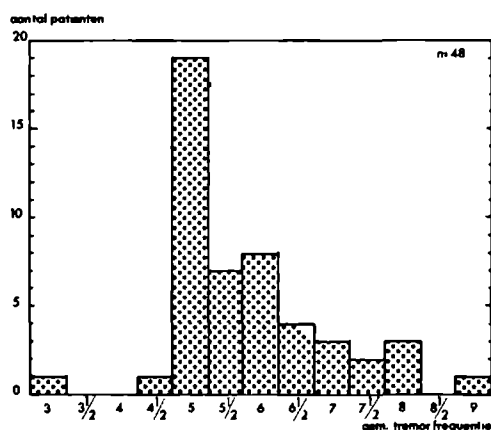
de tremor voor als 'gesomatiseerde angst'.

Verergering van het beven treedt ook op bij verdriet, koude en vermoeidheid. Bij verhoging van de tonus in een arm of been neemt de tremor ook in andere ledematen vaak toe (Mendel 1911, Förster e.a. 1912, Cooper 1966). Voor de benen kan men dit vrij gemakkelijk vaststellen door de manoeuvre van Jendrassik aan te wenden. Vermindering van de Parkinson-tremor treedt op in de slaap, waarvan we met recht zeggen kunnen: 'Dass wir, indem wir uns zum Schläfe niederlegen, uns ausstrecken, uns ganz der Welt gefangen geben; wir hören auf uns in der Welt der Welt gegenüber zu behaupten' (Straus 1949). De tremor-amplitudo vermindert vaak ook of wordt zelfs tot nul gereduceerd wanneer de tremorerende extremiteit ondersteund wordt. Een lichte aanraking is vaak al voldoende. Wij hebben meerdere malen kunnen vaststellen, dat het effect van de aanraking niet los gezien kan worden van degene die aanraakt en de manier waarop. De in hoofdstuk I beschreven patiënt A liep vrijwel recht, sneller en zonder tremoren wanneer de psychotherapeut vis à vis met hem liep, terwijl hij patiënts handen vasthield. Wij hebben sterk de indruk, dat niet de fysieke aanraking of steun, maar eerder de hierin op symbolische wijze uitgedrukte en als zodanig beleefde affectieve houvast de patiënt geruststelde en aan zichzelf teruggaf. De tremor wordt hierdoor ontkracht van zijn uitdrukkingskwaliteit en zinloos. Het was dezelfde patiënt, die bij het zien van een bepaalde arts, waarmee hij overigens nooit contact had gehad en door wie hij zich bekeken voelde, beefde als een riet, een meer gebogen houding aannam en nog slechts met moeite zijn voeten kon optillen.

Reeds Parkinson (1817) beschreef het verdwijnen van de tremor in de lichaamshelft waarin een hemiparese optrad. Sindsdien is dit herhaaldelijk bevestigd (o.a. Mendel 1911, Förster 1912, Patrick e.a. 1922, Prick 1958). Iatrogene centrale verlammingen werden therapeutisch aangewend: corticotomie, capsulotomie, pedunculotomie, pyramidectomie. Het corticomotoneuronale systeem heeft tijdens de slaap een veranderde neurofysiologische activiteit (Evarts 1964). Mogelijk is dit, binnen dit vlak van beschouwing, de reden, dat de tremor tijdens de slaap verdwijnt.

Met betrekking tot de tremorfrequentie worden in de literatuur verschillende getallen opgegeven. Mendel (1911) vond een gemiddelde frequentie van 2 - 3 cycli per seconde en vermeldt, dat Charcot als norm aannam 4 - 5, Gowers 4,8 - 7 en Marie 5 cycli per seconde. Openheim (1905) spreekt als zijn overtuiging uit, dat de frequentie 4 - 5 bedraagt, Lewy (1923) 4 - 6, England e.a. (1959) 4, Cooper (1966) 5,

Bing (1952) 2 - 5 en Biemond (1961) 6 cycli per secunde. De tremor-frequentie is deels afhankelijk van de ernst van de hypertonie (Jouffroy 1955, Buchthal e.a. 1965). Wij registreerden bij 48 patiënten de tremor. De gemiddelde frequentie bedroeg 5,9 cycli per secunde. Het meest frequent kwam het ritme van 5 voor. (Figuur 1). De frequentie hoeft in verschillende extremiteiten niet gelijk te zijn.



Figuur 1

Gedetailleerde opgave van de richting der tremor constituerende bewegingen vermelden o.a. Mendel (1911) en Förster e.a. (1912). Volgens dezen ziet men in de

vingers: ritmisch buigen en strekken in de interfalangeale en metacarpofalangeale gewrichten, veelal gepaard gaande met sluit- en spreidbewegingen van de vingers. De digitale tremoren verlopen in twee vlakken.

duim: ritmisch flecteren en opponeren. Als dit samengaat met de boven beschreven vingerbewegingen, krijgt men een imitatie van het pildraaien, het muntentellen of het verkrummen van brood.

pols: flexie- en extensiebewegingen, soms met pro- en supinatie. Dit resulteert in een beweging als bij het trommelen of het schuimkloppen.

ellebogen: buigen en strekken.

schouders: adductie en abductie. Förster vermeldt soms rotatie van de bovenarm gezien te hebben. Wij namen dit nooit waar. Rotatoire bewegingen van de bovenarm worden typisch geacht voor ballisme (Martinet gecit. Dor 1962, Denny Brown

1962).

hoofd: bij patiënten die een tremor capitis hebben is die veelal van het ja-knik type. Soms ziet men daarbij bovendien een lichte draaibeweging. Ook nee-schud tremoren komen wel voor. De tremor capitis van de paralysis agitans-patiënt is ritmisch. Spontaan, maar vooral onder emotionele belasting, kan een tremor optreden in kin en lippen. Tremor van de tong is zeer frequent.

heupen: ab- en adductie.

knieën: buigen en strekken.

enkels: flexie en extensie.

tenen: buigen en strekken met spreiden en sluiten.

Lewy (1923) meent, dat er van een echte predilectierichting geen sprake is. Naar onze mening komen de boven beschreven patronen bij het merendeel der patiënten voor.

Soms kan de tremor tijdens willekeurige bewegingen bedrieglijk veel lijken op een intentietremor (o.a. Brissaud, Gowers, Dejerine gecit. bij Oppenheim 1905, Patrick e.a. 1922). Ook wij hebben dat enkele malen gezien. In deze gevallen was er steeds sprake van grove tremoren die in de pols het schuimkloppen nabootsten. Bij geen van hen vonden wij symptomen, die een cerebellaire genese waarschijnlijk maakten.

Bij Parkinson-tremoren schijnen fylogenetisch jonge nervale systemen een essentiële rol te spelen.

In het subjectieve beleven van de patiënt vormen de tremoren het sociaal meest kwellende probleem en het eerste objectieve symptoom van hun ziek-zijn. Ze staan naar amplitudo en frequentie, ja zelfs naar hun hele optreden, onder invloed van situatieve invloeden onder welke de socio-affectieve een opvallende plaats innemen, daar ze zich tot een sociaal isolement gedwongen voelen.

- Stoornissen voortvloeiend uit hypokinesie en rigiditeit: secundaire skeletdeformiteiten

De meest frequente skeletafwijking bij paralysis agitans-patiënten is de hoog-thoracale kyfose, die bijdraagt tot de zo karakteristieke algehele flexie-houding. Ook skoliose van de wervelkolom treedt op, soms gecombineerd met een lichte lumbale torsie. Bij 15 van onze patiënten vonden wij een duidelijke skoliose, die 12 maal convex was naar de minst rigide kant en 3 maal naar de meest rigide zijde.

Wellicht secundair aan de onevenwichtige tonusverhoudingen en de daardoor veranderde statiek van de wervelkolom ontstaat een spondylosis deformans, welke mede reden kan zijn van radiculaire neuralgische pijnen. Ook kan een hernia nuclei pulposi hieraan debet zijn. Toch hebben wij slechts bij één patiënt een lumbale hernia met typische radiculaire uitvalsverschijnselen gevonden. Zeer vaak treedt weliswaar pijn in een been op, doch deze is zelden typisch radiculair. Veelal is er sprake van een diep, slecht te lokaliseren onlustgevoel, zoals reeds vermeld.

Onuaguluchi (1964) heeft de houdingsafwijkingen van de hand ingedeeld in drie typen:

Type I:

Wordt gekenmerkt door een flexie in de metacarpofalangeale gewrichten, hyperextensie van de proximale en distale interfalangeale gewrichten, oppositie en adductie van de duim naast een ulnaire deviatie van de pols: de z.g. schrijfhouding (Lewy 1923).

Type II:

Wordt gekenmerkt door flexie van de metacarpofalangeale en interfalangeale gewrichten, adductie en oppositie van de duim waarbij deze tussen de tweede en derde vinger door kan dringen. De actieve ad- en abductie van de vingers is nagenoeg onmogelijk. Een verder gevorderd stadium met nog sterkere flexie van de vingers kan met een hyperextensie van het eindkootje gepaard gaan, mechanisch opgeroepen door druk in de handpalm (Type IIa).

Type III:

Gelijkt op de klauwhand: de pols is geflecteerd, in de metacarpale gewrichtjes overheerst de extensie en in de interfalangeale de flexie. Spreiden en sluiten van de vingers is helemaal niet meer mogelijk. In de enkels treedt een plantairflexie en inversie op. De grootste afwijkingen worden gezien als de patiënten lange tijd geïmmobiliseerd zijn en naarmate de rigiditeit meer uitgesproken is.

2. Sensorische verschijnselen: reukstoornissen

Het is ons opgevallen, dat veel paralysis agitans-patiënten, als men hun daarnaar vraagt, zeggen slecht te ruiken. Sommigen geven spontaan aan, dat de reukstoornis is opgetreden tegelijk met het Parkinson-syndroom. Anderen zeggen, dat hun reukvermogen reeds enige tijd voor het manifest worden van hun ziekte was verminderd.

Reukstoornissen kwamen bij 40 patiënten, die we daarop onderzoch-

ten met behulp van reukflesjes, 17 maal voor. Het bleek ons, dat vooral zoete geuren b.v. van bloemen niet werden waargenomen. Anamnesticus zeiden twee patiënten slechts penetrante geuren zoals feces of aangebrande aardappelen waar te nemen. Drie zieken hadden een volledige anosmie. Slecht ruiken bleek geen ongewone klacht.

Mogelijk is een dopaminetekort in het tuberculum olfactorium hiervoor verantwoordelijk. Andén e.a. (1964, 1966) toonden aan, dat ratten, waarbij een lesie in het mesencephalon was aangebracht, dopamine uit het tuberculum olfactorium verloren; ten aanzien van Parkinson-patiënten hebben wij hierover niets gevonden in de literatuur.

Het ruiken is in het dierenrijk een zeer belangrijke functie met name wat betreft het zoeken van voedsel en een seksuele partner. Bij de mens geldt volgens Calon en Prick (1958) dat: 'in het geurende de wereld op een geheel eigen wijze gegeven is. Het lichaam, speciaal het reukorgaan, verschijnt mij al ruikende, als datgene waarmee ik me openstel of afsluit voor de geur. De aangename geur haal ik op naar binnen, laat ik geheel en al doorstromen. De onaangename geur dringt zich aan mij op, ik wend mij er lichamelijk van af en ik zal mijn reukorgaan met de handen trachten af te sluiten.'

De geuren vullen de haptische en optische ruimte en structureren deze inhoudelijk. De reuk is bij uitstek een pathische zin, waarin de wereld ons in haar directe belevingswaarde wordt gegeven. In het voorgaande hebben we reeds laten zien, dat de paralyse agitans-patiënten hun wereld pathisch nauwelijks tegemoet durven of kunnen treden en dat die wereld getaxeerd wordt als een hen bedreigende. Binnen deze context lijkt het ons dan ook een zinvol fenomeen, dat ze niet of slecht ruiken.

Een van de eerste symptomen van een depressie is vaak an- of hypoosmie, al dan niet gepaard gaande met dysgeusie; de hypochondere, depressieve stemming correleert met het reukloos en smakeloos zijn van het subjectieve zintuiglijk ervaren. Ook in deze context kunnen de reukstoornissen bij paralyse agitans-patiënten, die immers niet zelden een depressieve grondstemming hebben, verstaan worden. Het sluit aan bij de huidige inzichten betreffende het rhinencephalon, dat immers reukindrukken en het ervaren van geuren bemiddelt, doch tezelfdertijd emoties en gevoelens.

Zeer nauwe samenhang heeft de reukzin ook met het seksuele gedrag. De paralyse agitans-patiënten waren hun genitale seksuele behoeftebevrediging doorgaans sterk af. De combinatie van deze afweer en an-(hyp-)osmie wordt bij psychoneurotici soms aangetroffen (Calon e.a. 1958, Kalogerakis 1963). Het is in dit verband belangrijk te vermelden, dat 14 van de 17 reukgestoorde patiënten toegaven impotent te zijn.

3. Vegetatieve verschijnselen

Van de vegetatieve verschijnselen zijn het facies oleosa, het pyalisme en de hyperhidrosis het bekendst. Vegetatieve stoornissen komen bij jonge patiënten frequenter en meer uitgesproken voor dan bij oudere. Wij willen enkele fenomenen kort aangeven.

- a. Parkinson-patiënten hebben doorgaans een vette huid. Dit is het meest uitgesproken in het gelaat, maar wordt ook gezien op de hoofdhuid, de borst en de rug. Aanvankelijk valt dit slechts op doordat de kussensloop eerder vet wordt of doordat de hoofdhuid gaat schilferen.

Andere huidsymptomen kunnen zijn: vitiligo, erythema palmare (4 van onze patiënten), sterke positieve dermografie of roodheid. Deze roodheid wordt vaak veroorzaakt door een atrofie van de huid, waardoor het onderliggende vaatbed sterk doorschijnt (Mendel 1911). Wij zagen een patiënte met een hemiparkinson-syndroom, waarbij de zieke lichaamshelft duidelijk roder was dan de gezonde.

- b. Nachtzweeten is een frequent gehoorde klacht en reeds bij de geringste inspanning overdag gutst hun het zweet van het hoofd. Sommige patiënten daarentegen (3 in onze groep) zeggen juist nooit te zweeten.
- c. De hypersalivatie is een karakteristiek symptoom doch lang niet altijd aanwezig. De intensiteit kan paroxysmaal toe- of afnemen. Een onzer patiënten drukte dit kernachtig als volgt uit: 'Ik heb of een te droge mond of hij loopt over van het speeksel'. Bij hemiparkinsonisme kan het voorkomen, dat de hypersalivatie slechts aan de zieke zijde optreedt.

Behalve door een te grote produktie van speeksel wordt het kwijlen wellicht mede veroorzaakt door de hoofdhouding en het soms duidelijk bemoeilijkt slikken (England e.a. 1959, Onuaguluchi 1964).

- d. Epiphora kan één- of dubbelzijdig optreden. Sporadisch wordt fotofobie vermeld, een fenomeen dat ook bij reserpinemedicatie voorkomt.
- e. Obstipatie. England e.a. (1959) vermelden dat bij rectoscopisch onderzoek een spastisch colon wordt aangetroffen. Dit sluit aan bij Klemme's bevinding (1944), dat excisie van area 8 de spasticiteit van de darm opheft.
- f. Paralysis agitans-zieken klagen vaak over een subjectief warmtegevoel. Merkwaardig daarbij is, dat zeer veel patiënten last hebben van koude voeten. De been- en voetarteriën pulseren doorgaans goed. Bij warm en drukkend weer kunnen ze een zeer rood, warm aanvoel-

lend hoofd hebben met rode ogen. Het gelaat heeft dan een treffende gelijkenis met dat van iemand tijdens de proefdronk onder disulfiram. De lichaamstemperatuur kan tot boven 40 graden Celsius stijgen. Parkinson-patiënten kunnen zich niet normaal aanpassen aan temperatuursveranderingen: ze kunnen niet snel genoeg warm worden in de kou en niet afkoelen in de warmte (Lewy 1923, Birkmayer e.a. 1963, Birkmayer 1964). De hyperthermie daalt tot de norm na intraveneuze injectie van 50 mg 5-hydroxytryptophaan (Birkmayer 1964).

Het basaalmetabolisme ligt bij Parkinson-patiënten gemiddeld iets boven de norm. Ook de lichaamstemperatuur is veelal licht verhoogd. De PBI-waarden zijn echter niet afwijkend. Overigens wees Mendel (1911) op het frequent samengaan van paralyse agitata en struma.

- g. Non-renale, non-cardiale hypertensie (England e.a. 1959). De door Umbach (1964) pre- en postoperatief uitgevoerde circulatietesten met adrenaline, sympatol en pervitine maken een regulatiestarheid van het vaatbed zeer waarschijnlijk. Na een thalamo- of pallidotomie treedt een verschuiving op van de vaattonus naar een meer vago-tonoon patroon. Birkmayer (1964) stelde vast dat postencefalitische Parkinsonisten geen bloeddrukdaling kregen na α -methyldopa. Wij vragen ons af of de atheromatose, waaraan nagenoeg alle Parkinson-patiënten uiteindelijk gaan lijden, niet mede bijdraagt tot de hypertensie.
- h. Enkeloedemen (Souques 1921). Reeds in de prodromale fase heeft de Parkinson-zieke 's avonds vaak enkeloedemen. Mogelijk zijn ze van statische aard. Bij 28 patiënten uit onze groep, die een aanmerkelijk enkeloedeem hadden, hebben wij geen cardiale, renale of serum-eiwit-afwijkingen kunnen vaststellen.
- i. Veel patiënten klagen over pollakisurie al of niet gepaard gaande met imperatieve mictiedrang. Cystometrisch wordt een hypertone, hyperkinetische blaas gezien (de Groote 1964).
De vertraagde mictie hangt mogelijk samen met hun onvermogen tot persen.
- j. De glucose-tolerantietest heeft vaak een wat te hoog verloop en niet zelden een diabetische karakteristiek. Bij 20 van onze patiënten was de GTT in deze zin gestoord.
- k. Tenslotte willen we nog noemen de 'Phosphorstarre' (Birkmayer-Weiler, gecit. Birkmayer 1964). De na toediening van adrenaline optredende hyperglycemie gaat normalerwijze gepaard met een daling van het fosforgehalte in het bloed. Bij Parkinson-patiënten

is dat niet het geval. Overigens is het fosforgehalte van het bloed doorgaans laag-normaal (Cotzias e.a. 1967). Fosfaturie werd reeds door Oppenheim (1905) en Mendel (1911) beschreven.

Reflexen

De pees- en periostreflexen zijn bij de paralysis agitans-patiënten in de regel niet afwijkend. Wel treedt een regelmatige amplitudoschommeling op.

Sensibiliteit

Bij het genuïne Parkinsonisme worden geen objectieve sensibiliteitsafwijkingen gevonden.

DIFFERENTIËLE DIAGNOSE

Onze studie handelt over de belangrijkste aspecten van de ziekte van Parkinson. Het voert daarom te ver uitgebreid in te gaan op de differentiële diagnostiek. Anderzijds is het zeker van betekenis voor de praktijk in het kort de belangrijkste klinische beelden te vermelden, welke gepaard kunnen gaan met verschijnselen van het Parkinson-syndroom.

I. Het genuïne Parkinsonisme s. idiopathische Parkinsonisme en het familiair, hereditair Parkinsonisme *). Wij zijn gewend te spreken over de ziekte van Parkinson s. paralysis agitans. In de Angelsaksische literatuur heet dit beeld 'shaking palsy' of 'Parkinson's disease'. Pathologisch-anatomisch kenmerkend zijn de Lewy-lichaampjes welke bij postmortaal onderzoek in de neuronen van het centrale zenuwstelsel en het perifeer autonome zenuwstelsel worden aangetroffen (Lewy 1923, Bethlem e.a. 1960, Den Hartog Jager e.a. 1960, Greenfield 1963).

II. Het symptomatisch Parkinsonisme.

1. door infectieuze oorzaak:

viraal:	encephalitis lethargica van Von Economo,
	polioencephalitis acuta Heine-Medin,
	Coxsackie-virus encephalitis.

*) Bij familiair voorkomende tremoren dient het onderzoek zich primair te richten op: essentiële tremor, familiale paralysis agitans, hepatolenticulaire degeneratie en chorea van Huntington.

- bacterieel: meningo-encephalitis tuberculosa,
syndroom van Behçet.
- protozoen: malaria,
toxoplasmosis hominis.
- spirocheten: trypanosomiasis (gambiense),
lues: dementia paralytica, neurolues,
leptospirosis: ziekte van Weil.
- parasieten: cerebrale echinokokkose.
- schimmels: cerebrale torulose.
- rickettsia: vlektyfus.
- 2. traumata: resttoestand na contusio cerebri.
- 3. intoxicaties: koolmonoxyde, stikstofoxyde, koolstofdissulfide,
mangaan, verdelgingsmiddelen die acetylcho-
linesterase-remmende werking hebben.
- 4. arteriosclerosis cerebri en metastatische kalkdeposities in
de cerebrale vaten of daarbuiten: b.v.
bij ziekte van Paget,
familiaire calcinosis van basale ganglia,
lymfoblastoma folliculare van Brill,
extreme hyperostosis frontalis interna.
- 5. tumoren: basale meningeomen, in het bijzonder olfac-
toriusmeningeomen,
glioblastoma multiforme,
metastatische tumoren.
- 6. systeemziekten:
cerebrale sarcoidosis,
lymfoblastoma folliculare van Brill.
- 7. leucodystrofische processen.
- 8. vitamine-deficiënties, met name B₆.
- 9. tromoparalysis tabeiformis cum dementia van Wertheim Sa-
lomonson.
- 10. laat optredende maculocerebrale degeneraties.
- III. Het neuroleptisch syndroom.
- IV. De juveniele paralysis agitans Hunt-Van Bogaert.
- V. De ziekte van Wilson: hepatolenticulaire degeneratie.
- VI. Ziekte van Creutzfeld-Jakob: spastische pseudosclerose.
- VII. Ziekte van Hallervorden-Spatz.
- VIII. Chorea progressiva van Huntington: Westphalse variant.
- IX. Essentiële hereditaire tremor van Minor (heredo-familiaire es-
sentiële tremor).

HOOFDSTUK III

DE NERVALE

FUNCTIONEEL-STRUCTURELE FUNDERING

VAN DE SOMATO- EN PSYCHOMOTORIEK

INLEIDING

Manschot (1904) en Jelgersma (1908) hebben gewezen op de structurele afwijkingen in de basale ganglia bij paralyse agitante-zieken. Anderen hebben ook elders afwijkingen beschreven, o.a. in de columnae posteriores van het ruggemerg (Lewy 1923), het cerebellum (Jelgersma 1908), de laterale thalamuskernen, de cortex (Hunt 1918) etc.

Velen zijn van oordeel, dat de structurele afwijkingen in het extrapyramidale motorische systeem als één der ontstaansvoorwaarden voor het manifest worden van de paralyse agitante fungeren.

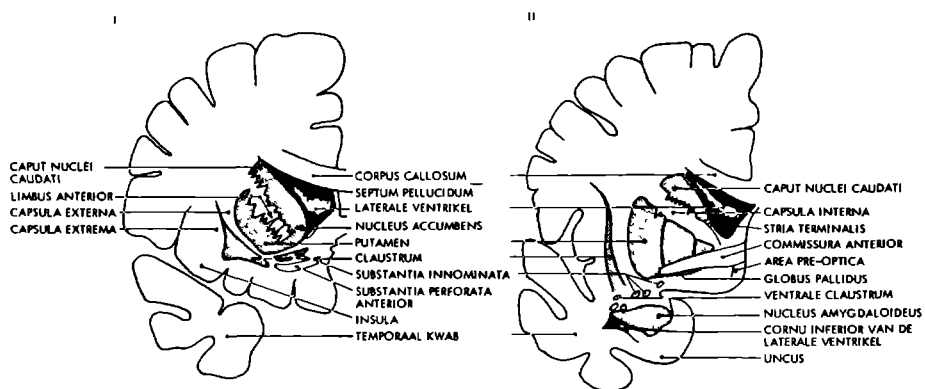
De neuro-anatomische en fysiologische onderzoekingen hebben fundamentele bijdragen geleverd tot een beter begrip van de functionele mogelijkheden van het dierlijke en menselijke organisme. Binnen het mechanisch aspect van de lichamelijkeheid (Buytendijk 1965) hebben zij vele structurele en functionele interrelaties weten op te sporen. Nog meer zijn er wellicht tot op heden onopgehelderd gebleven.

In dit hoofdstuk willen wij proberen de neuro-anatomische basis, het netwerk van potentieel functionerende interrelaties, voor zover die betrekking hebben op de (zichtbare) motoriek, te schetsen. Daarbij hebben we niet gestreefd naar volledigheid.

TERMINOLOGIE

De door neuro-anatomen, fysiologen en klinici onder de termen 'extrapyramidiaal motorisch systeem' en 'basale ganglia' begrepen inhoud blijkt sterk te divergeren, zowel interdisciplinair als inter-individueel.

Wij verstaan hier onder basale ganglia het corpus striatum, d.w.z. de nucleus caudatus, het putamen en de globus pallidus. In navolging van Hunt (1918) vatten wij onder (neo)striatum de nucleus caudatus en het putamen samen. De globus pallidus wordt ook wel palaeo-stria-



Figuur 2

- a) Frontale doorsnede door de hemisfeer ter hoogte van het corpus callosum en van het voorste been van de capsula interna.
- b) Frontale doorsnede door de commissura anterior ter hoogte van de plaats waar deze de mediaanlijn kruist en door de nucleus lentiformis naar de temporaalkwab loopt.

tum genoemd en de amygdala het archistriatum. (Figuur 2)

Wij vatten onder het begrip extrapyramidaal motorisch systeem de navolgende structuren samen:

1. corpus striatum (neo- en palaeostriatum),
2. claustrum,
3. substantia innominata met nucleus basalis (= hypolenticularis s. nucleus ansae lenticularis),
4. nucleus subthalamicus,
5. nucleus ruber,
6. zona incerta,
7. amygdala (archi-striatum),
8. frontale cortex. In het bijzonder area 6 en 8 van Brodmann,
9. de ventrale laterale thalamuskern,
10. formatio reticularis met de hiervan uitgaande descenderende vezels en alle zenuwvezels die de bovengenoemde cerebrale structuren verbinden.

EMBRYOLOGIE

Het striatum ontwikkelt zich uit de ganglionheuvel, welke in de laterale wand van de hemisfeer-blaas gelegen is (Winkler 1933, E.Cooper 1948, Richter 1965). De ontwikkeling schrijdt van caudaal naar rostraal voort (Winkler 1933). Bij een menselijk embryo van 60 mm

kruin-stuitlengte kan reeds een duidelijke onderverdeling van de nucleus lentiformis worden waargenomen, terwijl de nucleus caudatus nog nauwelijks een ontwikkelingsbegin toont. Het caput nuclei caudati komt het laatst tot rijping. Het myelinisatieproces hiervan zou pas rond de 5e tot 6e maand post partum beëindigd worden (Winkler 1933). Bij de geboorte is het neostriatum van de mens nagenoeg (Winkler) of geheel (Richter) mergloos. Försters adagium: 'Das neugeborene Kind ist ein Thalamus-Pallidumwesen' heeft een anatomische fundering.

De oorsprong van de globus pallidus is lange tijd een punt van discussie geweest. Spatz (1922) veronderstelde op grond van het sterke ijzergehalte van de zona reticularis substantiae nigrae en de globus pallidus, het gelijkelijk in sterke mate gelederd worden van deze structuren bij koolmonoxydevergiftiging en de ziekte van Hallervorden-Spatz, een intiem ontogenetisch verband tussen beide hersenstructuren. Blijkens embryologische onderzoeken van Richter (1965) ontwikkelen zich de nucleus ruber, de nucleus niger, de nucleus subthalamicus en de beide geleidingen van de globus pallidus via celmigratie uit de mesodiencefale bodemplaat. Deze opvatting wordt wat betreft de substantia nigra en de nucleus ruber ook verdedigd door E.Cooper (1948). Winkler (1933) acht slechts de pars interna van de globus pallidus van diencefale oorsprong.

Deze embryologische bevindingen verduidelijken de nauwe nervale verbanden tussen de globus pallidus en het mesencefalon in het volwassen cerebrum. Volgens Krnjević e.a. (1966) ontstaat het corpus striatum uit de telencefale basaalplaat en is er geen direct verband met het mesencefalon wat in volwassen katten gesuggereerd wordt.

Wij willen nu ingaan op de structurele, nervale verbanden voor zover die betrekking hebben op de motoriek.

STRUCTURELE VERBINDINGEN DIE BETREKKING HEBBEN OP DE MOTORIEK

Neostriatum

De nucleus caudatus en het putamen zijn onderling nauw verbonden. Beide hebben ook een sterk gelijkende cytologische structuur. Ze projecteren op de globus pallidus, pars externa en interna (Winkler 1933, Hassler 1960, 1964, Yoshida 1965, Nauta en Mehler 1966 en anderen). Daarnaast zijn strionigrale en striotegmentale vezelverbindingen aangetoond (Rand e.a. 1937, Rundles e.a. 1937, Verhaart 1957, Martin 1959, Hassler 1960, 1964, Denny Brown 1962, Yoshida 1965, Nauta e.a.

1966, Gebbink 1967). Ze eindigen in de pars reticulata substantiae nigrae nadat ze het crus posterius capsulae internaе hebben doorbroken. Nigrostriataire banen zijn bij de rat aangetoond door Andén e.a. (1964). Nigropallidale vezels zijn waarschijnlijk (Ranson e.a. 1941, Hassler 1949, Yoshida 1965, Carpenter 1965). Wellicht synapteren ze in het pallidum om hun loop te vervolgen naar het putamen.

Het neostriatum ontvangt axonen uit de neocortex: vooral vezels uit area 8, 6 en 4, maar ook uit de andere velden rostraal van area 19 (gecit. Gastaut e.a. 1960, Knook 1965, Crosby e.a. 1966, Gebbink 1967) en uit het centre médian (Hassler 1948, 1960, 1964, Hiddema 1958, Yoshida 1965, Carpenter 1967, Powell e.a. 1967). Ook de nucleus parafascicularis thalami projecteert op het neostriatum (Hassler 1948, 1960, 1964, Hiddema 1958). Cholinerge striatocorticale verbindingen werden door Krnjević e.a. (1965, 1966), Shute e.a. (1966, 1967) en Lewis e.a. (1967) aangetoond.

Globus pallidus

Het merendeel van de uit het corpus striatum ontspringende efferente vezels verloopt via de globus pallidus, waarbij de caudatusvezels de putaminale als een conus omgeven (Gebbink 1967). Men kan deze efferente vezels indelen in twee systemen. De eerste groep draagt bij tot de vorming van een cortico-striato-pallido-thalamo-cortexcircuit. De tweede groep verbindt het corpus striatum met het dienmesencefaal gebied vanwaar ascenderende en descenderende vezels uitgaan.

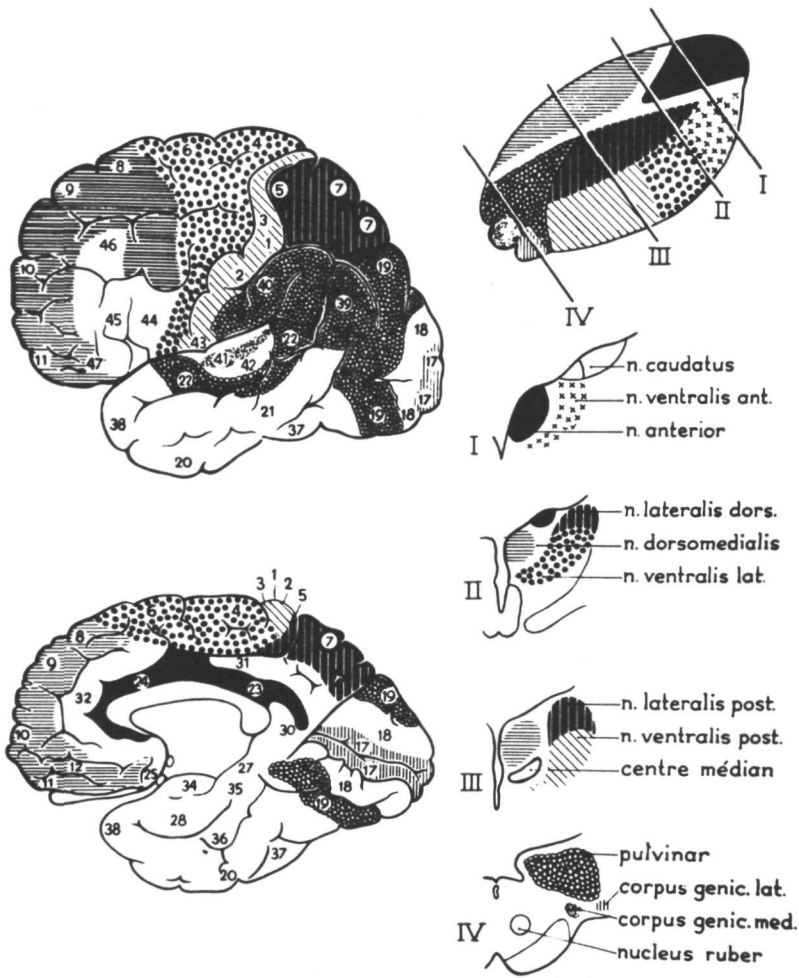
Blijkens literatuurgegevens eindigen de pallido-efferente vezels waaivormig in de rostrale hersenstam. Met name op:

1. Nucleus ventralis anterior thalami s. nucleus lateropolaris thalami (Winkler 1933, Ranson e.a. 1942, Hassler 1956, 1960, 1964, Nauta e.a. 1966, Scheibel e.a. 1966, Carpenter 1967). Behalve pallidale informatie ontvangt de nucleus ventralis anterior thalami ook vezels uit de nucleus niger (Cole e.a. 1964, Carpenter 1967, Faul e.a. 1968). De nucleus lateropolaris projecteert op area 6a β , de voorste insulaire cortex, en terug op de nucleus caudatus (Walker 1938, McLennan e.a. 1966).

Het is van belang zich te realiseren, dat de bundel van Vicq d'Azyr de nucleus lateropolaris in ventrodorsale richting doorkruist. Mediaal hiervan lopen cortico-petale vezels uit de nucleus dorsomedialis thalami. Coagulatie van de nucleus ventralis anterior kan daarom een

syndroom van Korsakow tot gevolg hebben. Daarnaast ziet men persoonlijkheidsveranderingen zoals bij leukotomie.

2. Nucleus ventralis lateralis thalami, pars anterior (= nucleus ventralis oralis anterior van Hassler) en pars medialis (Nauta e.a. 1966). De nucleus v.o.a. is verbonden met area 6a β en 8 van de precentrale cortex. In het caudale gedeelte van deze kern (nucleus ventralis oralis posterior; v.o.p.) bereiken cerebellofugale vezels de thalamus. De v.o.p. projecteert op area 4 γ . (Figuur 3)



Figuur 3

De nucleus ventralis lateralis thalami wordt omgeven door de volgende thalamische kernen: de nucleus ventralis anterior, nucleus reticularis, nucleus ventralis posterior, de nucleus lateralis dorsalis en de lamella medullaris interna. Hij is rostraal van het centre médian gelegen. Van deze intralaminaire kern ontvangt hij, evenals van de neocortex (area 4 en 6), afferente vezels (Carpenter 1967).

3. Centre médian (Yoshida 1965, Nauta e.a. 1966).

In het centre médian eindigen behalve pallidale vezels, efferente projecties uit het cerebellum via het brachium conjunctivum m.n. axonen uit de nucleus emboliformis (Hassler 1945, Carpenter 1967). Belangrijke informatie ontvangt het centre médian ook van de mediale formatio reticularis. Reeds in het voorgaande is zijn projectie op het striatum en de nucleus ventralis lateralis thalami ter sprake gekomen. De kern is mogelijk reciprook met area 4 (Carpenter 1967) en de meeste thalamische kernen verbonden. Deel uitmakend van het intralaminaire kernsysteem speelt hij een rol als anatomische fundering voor de specifieke activering van de hersenschors.

4. Nucleus dorsomedialis thalami (Winkler 1933, Hassler 1960, 1964).

Van hieruit gaan projecties naar de frontale schors (vooral area 9) fronto-orbitaal (Angevine e.a. 1964), de hypothalamus (Walker 1938) en het putamen (Crosby e.a. 1966).

5. Nucleus anterior thalami (Hassler 1960). Deze kern is opgenomen in het emotionele circuit van Papez. De tractus mammillothalamicus van Vicq d'Azyr eindigt er. De kern projecteert volgens Walker (1938) op de gyrus cinguli pars posterior en de fronto-orbitale schors.

6. Nucleus subthalamicus. Tussen deze kern en de globus pallidus bestaat een sterke reciproke verbinding (Morgan 1927, Ranson e.a. 1941, Whittier e.a. 1949, Woodburne e.a. 1946, Hassler 1949, Laursen 1955, Nauta e.a. 1966). Naar de mening van veel auteurs komen de in de nucleus subthalamicus eindigende pallidale vezels uit de pars externa van de globus pallidus. De nucleus subthalamicus zendt vezels uit naar het tegmentum mesencephali (Crosby e.a. 1966) en mogelijk ook naar de nucleus ruber (Hassler 1960).

7. Zona incerta. Mogelijk eindigen in of doorkruisen de zona nog vezels uit de nucleus subthalamicus en de lemniscus medialis (Gebbink 1967).

8. Gebied van de nucleus campi Foreli = prerubraal veld (Morgan 1927, Woodburne e.a. 1946, Laursen 1955, Hassler 1960, 1964, Nauta e.a. 1966, Gebbink 1967). Deze vezels verlopen via het kamsysteem en de fasciculus lenticularis (Gebbink 1967). Die vezels, welke de nucleus ruber bereiken, synapteren waarschijnlijk eerst in de onmiddellijke nabijheid van de rode kern nl. in het tegmentum mesencephali en het veld H van Forel (Nauta e.a. 1966, Gebbink 1967). De nucleus ruber projecteert voor een deel naar caudaal via de tractus rubrospinalis en de rubro-olivaire vezels welke laatste in de centrale tegmentumbaan lopen. Een gedeelte van de het brachium conjunctivum constituerende vezels eindigt in de nucleus ruber, een ander deel passeert de kern en eindigt in de thalamus (nc. v.o.p.).

In het veld van Forel eindigen en passeren zeer divergente vezelsystemen. Volgens Spiegel (1965) doorkruisen pallidofugale, corticofugale, hypothalamotegmentale, cerebellothalamische, rubrothalamische en reticulothalamische vezels het veld van Forel. Ook nigropallidale lopen er doorheen. Hier aangebrachte, zeer kleine stereotactische lesies sorteren een gunstig effect bij paralyse agitans-zieken en postencefalitische Parkinsonisten. De ingreep wordt subthalamotomie of campotomie genoemd.

9. Nucleus ventromedialis hypothalami (Ranson e.a. 1941, Woodburne e.a. 1946, Hassler 1964). Nauta e.a. (1966) ontkennen deze verbinding.

Pallidale projecties naar gebieden caudaal gelegen van de bovengenoemde structuren worden niet algemeen aanvaard. Sporadische eindigingen zijn beschreven in de nucleus interstitialis van Cajal (kern van de fasciculus longitudinalis medialis), de kern van Darkschewitsch en die van Edinger-Westphal. Directe pallidonigrale vezelverbindingen zijn zeer dubieus (Hassler 1960, 1964, Nauta e.a. 1966), nigropallidale daarentegen waarschijnlijk.

Het pallido-fugale systeem

Men kan in het pallidale efferente vezelsysteem een dorsoventrale verdeling maken.

a. Het dorsale deel, de fasciculus lenticularis, dringt door het crus posterius capsulae internaee heen en vormt veld h_2 van Forel, waarna veld H bereikt wordt. Een gedeelte van de vezels vervolgt hun weg naar

de hypothalamus (fasciculus pallido-hypothalamicus), een ander gedeelte buigt om in veld h_1 van Forel en eindigt in de nucleus ventralis anterior et ventralis lateralis thalami (fasciculus thalamicus). Eenderde gedeelte buigt af naar het tegmentum mesencephali. Veel van de hier aankomende vezels zijn cortico-tegmentale projecties, die na een partiële kruising door het corpus callosum via de capsula externa afdalen en met de fasciculus lenticularis meelopen (Crosby e.a. 1966). Zij eindigen in het laterale tegmentum op laminaire wijze. In dorsoventrale richting werd een somatotopie vastgesteld voor het homolaterale gelaat, contralaterale gelaat, arm en been (Crosby e.a. 1966).

b. Het intermediaire deel wordt fasciculus subthalamicus genoemd. Het vormt de vice versa verbinding van het pallidum externum en de nucleus subthalamicus.

c. Het ventrale deel is de ansa lenticularis. Deze vindt zijn oorsprong in de nucleus lenticularis en vooral in de lamina medullaris interna pallidi. De ansa is ventraal hiervan gelegen en loopt deels vóórlangs, deels dóór de capsula interna naar het veld H van Forel en het tegmentum mesencephali ventrocaudaal van de nucleus ruber. De ansavezels maken deel uit van het kamsysteem van Edinger (Gebbink 1967). Er is een vrij groot verschil van mening, of ze in hun geheel of partieel synapteren in de nucleus campi Foreli. Waarschijnlijk vervolgen de corticofugale vezels welke deel uitmaken van de ansa direct hun weg naar het tegmentum (Woodburne e.a. 1946, Crosby e.a. 1966).

Het pallidum krijgt afferente projecties uit: het neostriatum, de nucleus subthalamicus, het intralaminaire kernsysteem, de nucleus limitans, de lamella medialis thalami en de nucleus interstitialis van Cajal. Verder toevoer uit de nucleus niger en volgens Mettler ook uit het cerebellum. Area 4, 6 en 8 zijn met het pallidum verbonden.

Nucleus niger

Vooralsinds de onderzoeken van Trétiakoff (1919) is de pathologie van de substantia nigra in het centrum van de belangstelling komen te staan. De histologische structuur van de globus pallidus en de pars reticulata van de nucleus niger hebben een grote gelijkenis (Gebbink 1967).

In het voorgaande hebben we reeds de striato-nigrale projectie vermeld. Daarnaast krijgt de nucleus niger afferente vezels uit de

nucleus subthalamicus (E.Cooper 1948) en mogelijk uit het pallidum en de pyramidebaan (Gebbink 1967). Efferente projecties gaan volgens Carpenter (1965) naar het tectum, tegmentum, pallidum, de nucleus ruber en naar het striatum (Ranson e.a. 1941, Andén e.a. 1964, Crosby e.a. 1966). Cole e.a. (1964) en Carpenter (1965) toonden een nigro-fugale verbinding met de nucleus ventralis anterior thalami en de nucleus ventralis lateralis thalami bij de aap aan. Faul e.a. (1968) deden dit bij de rat.

CORTICO-SUBCORTICO-SPINALE VERBINDINGEN

In het bovenstaande hebben we een poging gedaan de structurele interrelaties tussen het corpus striatum en de hersenstam te expliciteren. Er was reeds even sprake van corticostriataire en cortico-tegmentale projecties. Op deze willen wij nu nader ingaan alvorens de verbindingen van de hersenstam met het ruggemerg aan de orde te stellen.

Het striatum ontvangt talrijke corticofugale vezels. Deels eindigen deze in de nucleus caudatus, deels in het putamen (Glees 1944, Hassler 1964, Crosby e.a. 1966). Corticostriataire vezels ontspringen in areae 4, 6, 8, 5, 7, 22, de insula, de gyrus temporalis superior et medialis en de fronto-orbitale schors (Crosby e.a. 1966). Zij verlopen groten-deels naar het homolaterale striatum, doch een minderheid kruist via het corpus callosum en de capsula externa en bereikt zo het contralaterale striatum. Zeer uitgebreide corticale toevoer naar het striatum werd ten onzent beklemtoond door Knook (1965) en Gebbink (1967). Carman e.a. (1963) stelden bij het konijn een somatotopische organisatie vast. Een mediolaterale, respectievelijk rostrocaudale corticale verdeling stemde overeen met eendorsoventrale, respectievelijk rostro-caudale striataire verdeling. Crosby e.a. (1966) suggereren hetzelfde voor het putamen. Volgens hen treden vezels uit area 6, 5, 7 en 22 dorsaal het putamen in. Insulaire, temporale en frontobasale projecties treden vanuit ventraal binnen. De hier besproken corticostriataire axonen lopen in de capsula externa (Denny Brown 1962, Crosby e.a. 1966). Behalve naar het striatum kan men hun verloop vervolgen naar het pallidum en het tegmentum mesencephali: deels indirect, deels direct.

Corticorubrale vezels werden o.a. beschreven door Levin (1949), Brodal (1963) en Mabuchi e.a. (1966). Reeds Von Monakow wees op het bestaan van een corticonigrale verbinding. Meerdere onderzoekers

bevestigden dit, o.a. Mettler (1948), Levin (1949). De corticorubrale en -nigrale vezels lopen in de capsula interna, evenals de cortico-reticulaire (-tegmentale) vezels die deel uitmaken van de pyramidebaan (Brodal 1953, Rossi e.a. 1956, Kuypers 1960). Over het algemeen eindigen zij lager in de formatio reticularis dan de corticotegmentale vezels welke via de capsula externa de stam bereiken.

In het bovenstaande is voldoende duidelijk gebleken dat in het mesencefalon, de pons en de medulla oblongata talrijke corticofugale en deels ook van het pallidum uitgaande vezels eindigen. We willen nu de belangrijkste descenderende vezelsystemen uit de hersenstam kort releveren en baseren ons daarbij op Brodal (1962).

1. Tractus rubrospinalis. Deze kruist direct na zijn oorsprong en verloopt op ruggemergsniveau in de laterale funiculus. Bij katten en apen kan de rubrospinale baan vervolgd worden tot de laagste sacrale segmenten. De algemene opinie dat de tractus rubrospinalis bij de mens nauwelijks functionele betekenis heeft, wordt door Brodal en medewerkers ernstig in twijfel getrokken. Volgens deze onderzoekers komen de zenuwvezels zowel uit het grootcellig als kleincellig deel van de rode kern en zijn zij merendeels ongemyeliniseerd (Brodal 1962, 1963). Volgens Lawrence e.a. (1968) ontspringen de vezels bij de aap uit de pars magnocellularis. Zij eindigen voornamelijk op laterale spinale interneuronen, mogelijk ook sporadisch op meer mediale interneuronen en motorische voorhoorncellen. Bij de kat zijn de rubrospinale projecties somatotopisch georganiseerd (Pompeiano en Brodal 1957, gecit. Brodal 1962, 1963).

2. Reticulospinale projecties. Deze komen uit de pontiene en medullaire formatio reticularis. Axonen uit het eerstgenoemde gedeelte descenderen ongekruipt, uit het tweede zowel gekruipt als ongekruipt. De reticulospinale banen lopen in de ventrale funiculus. Zij eindigen waarschijnlijk op mediale interneuronen. Brodal en medewerkers konden geen somatotopische organisatie aantonen.

3. Tractus vestibulospinalis. Deze ontspringt in de nucleus vestibularis lateralis van Deiters en daalt in de homolaterale ventrale funiculus naar het ruggemerg af. Toevoerende projecties op deze vestibulaire kern komen uit de lobus anterior cerebelli en het vestibulum. Het cerebello-vestibulo-spinaal systeem is somatotopisch georganiseerd (Brodal 1962, 1963). De nucleus vestibularis medialis staat in

verbinding met de oogspierkernen en het cervicale ruggemerg via de fasciculus longitudinalis medialis. De kern zou projecties ontvangen van de interstitiële kern van Cajal.

4. Tractus tectospinalis. De colliculi superiores zenden axonen via de heterolaterale funiculus ventralis naar het ruggemergsgrijs. Zij eindigen op interneuronen.

5. Tractus nigrospinalis.

Met uitzondering van de rubrospinale baan gaan de genoemde vezelsystemen door de ventrale funiculus en eindigen overwegend op meer mediaal gelokaliseerde interneuronen, via welke de motorische voorhoorncellen voor de proximale musculatuur en de extensoren beïnvloed kunnen worden. Deze organisatie doet vermoeden, dat de onderhavige systemen als structurele basis fungeren voor supraspinale invloeden op de strekreflex en daardoor voor de lichaamshouding. Impulsen in de rubrospinale baan zouden dan via de laterale motorische voorhoorncellen de distale, fijnere extremitetenmotiliteit kunnen verzorgen (Kuypers 1960, Lawrence e.a. 1968). In deze zin kan men de rubrospinale baan beschouwen als een fylogenetisch oude 'pyramidebaan'.

CORTICOSPINALE VERBINDINGEN

De klassieke pyramidebaan is niet alleen samengesteld uit directe, corticomotoneuronale axonen uit de gyrus precentralis. Het merendeel heeft zijn oorsprong buiten area 4_r, nl. in de rest van area 4, in de frontale gebieden FC en FB van von Bonin, de gyrus postcentralis en de gyrus parietalis superior. Het oorsprongsgebied van de pyramidebaan omvat dus conventionele corticale extrapyramidale arealen.

Volgens Kuypers (1960) ontspringen in het caudale gedeelte van area 4 (4_r) descenderende vezels die de contralaterale pyramide-zijstrengbaan formerend eindigen op laterale spinale interneuronen, deels ook rechtstreeks op de laterale voorhoorncellen. Mutatis mutandis projecteert het onderste derde deel van area 4_r op het laterale parvocellulaire pontiene en medullaire tegmentum en de motorische hersenzenuwkernen. Van belang is dat axonen uit de gyrus postcentralis op de nuclei proprii van het ruggemerg eindigen.

Het meer rostraal gelegen deel van area 4 en het caudale van area 6 zenden hun axonen uit naar de mediale spinale interneuronen en α -mo-

toneuronen. Daarnaast ook op de mediale pontiene kernen. De frontale arealen FB en FC (Von Bonin) projecteren vooral op het mediale pontiene en medullaire tegmentum. Deze vezels kruisen laag pontien.

Belangrijk lijkt ons, dat via de pyramidebaan verlopende axonen laag in de stam en in het ruggemerg eindigen. Daarbij blijkt dat de sensorimotore cortex door een directe en een multisynaptische verbinding met de motorische voorhoorncellen verbonden is. Vooral de rostraal van area 4 γ gelegen corticale gebieden beïnvloeden de mediaal gelegen motorische voorhoorncellen en bijgevolg vooral de proximale extremitetenmusculatuur, overwegend de extensoren. De laterale motorische voorhoorncellen innervieren distale spiergroepen en vooral de flexoren.

Deze anatomische gegevens suggereren een polysynaptisch systeem dat dienst doet als structurele basis voor de houdingsbesturing, met daarnaast een aparte organisatie voor de meer distale fijnere motiliteit. Lawrence en Kuypers (1958) zagen deze hypothese bevestigd bij experimenten op apen.

Even belangrijk is de conclusie dat de scheiding tussen pyramidale en extrapyramidale vezels slechts een theoretische is. Hun invloedssferen overlappen elkaar sterk.

HET SEGMENTALE NIVEAU

Wij willen hier onze aandacht primair richten op de spierspoelen vanwege hun importantie voor de strekreflex.

Spierspoelen zijn aangetoond in de dwarsgestreepte musculatuur van de romp, extremiteten en gelaat. Die spieren, welke gebruikt worden bij het uitvoeren van fijne bewegingen, hebben meer spoelen dan die welke bij grovere bewegingen betrokken zijn. De naam wordt ontleend aan hun vorm. Een spoelvormige bindweefselkapsel omgeeft een aantal slanke en korte dwarsgestreepte spiervezeltjes: de z.g. intrafusale vezels. Deze laatste onderscheidt men in kernzakvezels en kernkettingvezels (Barker 1948, Boyd 1962, S.Cooper e.a. 1962).

De lengte van de kernzakvezels is gewoonlijk ongeveer 8 mm (Cooper e.a. 1962), maar kan 20 mm zijn (Coërs 1959). Men kan aan de vezel een mediaan kern- en protoplasmarijk niet-contractiel deel en beiderzijds hiervan een dwarsgestreepte pool onderscheiden. Bij de equator bedraagt de diameter ongeveer 30 μ . Iedere spierspoel bezit één tot vier kernzakvezels.

De kernkettingvezels zijn korter (+ 4 mm, Boyd 1962) en dunner

(+ 10-15 μ , Boyd 1962, S.Cooper e.a. 1963). De vezel is dwarsgestreept over de gehele lengte. De kernen liggen kettingsgewijze. Per spierspoel kunnen ongeveer 10 van deze vezels voorkomen. Zij blijven binnen de begrenzing van de kapsel, in tegenstelling tot sommige kernzakvezels.

Na doorsnijding van de voorwortels van een ruggemergssegment treedt behalve atrofie van de door deze axonen geïnnerveerde extrafusale spiervezels ook atrofie op van de intrafusale.

De γ -motorische voorhoorncellen innervieren beide intrafusale vezeltypen. Fijn gemyeliniseerde γ -vezels (γ_1 vezels volgens Boyd) eindigen met een of meer motorische eindplaatjes op de polen van de kernzakvezels. Dunnere γ -vezels (γ_2 vezels van Boyd) eindigen als een netwerk ter plaatse van de secundaire (sensorische) eindigingen en de polen van de kernkettingvezels.

Op grond van cholinesterasekleuringen komt Coërs (1959) tot de conclusie dat het kernareaal van beide vezeltypen vrij is van motorische eindigingen. Daar liggen de annulospirale eindigingen (Boyd 1962, S.Cooper e.a. 1963). De afferente zenuwvezels uit de spierspoel zijn gemyeliniseerd. Het zijn Ia-zenuwvezels behorende bij de primaire eindigingen, en dunnere groep II zenuwvezels van de secundaire receptoren. Beide typen intrafusale spiervezels hebben rond hun equator een annulospirale (= primaire) receptor, die een gebied van 300 μ beslaat. De secundaire eindigingen zijn breder (400-500 μ), hebben vaak eveneens een annulaire of spiraalachtige configuratie en liggen vooral op de kernkettingvezels.

Het kernzak-annulospirale complex is uitermate geschikt voor het registreren van veranderingen in de lengte van de spier. Op grond hiervan lijkt het voor de hand te liggen dat ze een fasisch-dynamische functie hebben. De kernkettingvezels zouden een meer tonische functie hebben (Boyd 1962, S.Cooper e.a. 1963). Fysiologische studies geven steun aan dit vermoeden.

De peeslichaampjes van Golgi hebben een veel eenvoudiger bouw. Zij bestaan uit bindweefselbundels, waartussen dunne zenuweindigingen gelegen zijn. Het lichaampje is omgeven door een kapsel en ligt op de overgang van spier naar pees, zodat het in serie geschakeld is met de spier (Brodal 1962). Ib-vezels geleiden hun impulsen naar het ruggemerg.

Op grond van neurofysiologische experimenten wordt vrij algemeen aanvaard, dat er een monosynaptische transmissie plaats vindt van impulsen uit de spierspoelen naar de grote motorische voorhoorn-

cellen, welke op hun beurt axonen uitzenden naar de homonieme extrafusale spiervezels. Dergelijke vezels zijn ook anatomisch aangetoond (Cajal 1909, Shimert 1939, Sprague 1958, gecit. Brodal 1962). Ook kon men collateralen vervolgen naar de α -voorhoorn-cellen in de naburige segmenten (waarschijnlijk motoneuronen van synergistische spieren). Sommige gaan ook naar contralaterale grote motorische voorhoorn-cellen. Behalve deze zijn ook collaterale eindigingen vastgesteld in de intermediaire zone, die met interneuronen gevuld is. Deze cellen op hun beurt zouden de motorische voorhoorn-cellen welke de antagonistische spieren innerven inhiberen. Bovendien leggen hun uitlopers contact met kleinere cellen in de voorhoorn (γ -motoneuronen?, interneuronen?) (Brodal 1962). Men neemt aan dat II-vezels uit de spierspoelen slechts op interneuronen eindigen. Deze zouden op α_2 (tonische) motorische voorhoorn-cellen en γ -motoneuronen staan. Ib-vezels zouden via interneuronen de grote motorische voorhoorn-cellen (α_1) remmen.

Zekere anatomische data zijn met betrekking tot dit onderwerp nauwelijks voorhanden. In het hoofdstuk fysiologie komen wij op deze organisatie nader terug.

Het hier geschetste segmentale circuit is de (hypothetische) anatomische fundering van de myotatische reflex. Als zodanig speelt de structurele en functionele integriteit van dit systeem een essentiële rol, als voorwaarde voor een beweging. De beweging zelf wordt noch door de anatomie, noch door de neurofysiologie verklaard.

ASCENDERENDE INFORMATIES UIT DE PERIFERIE

Een adequate motorische prestatie vereist een regulering. Motoriek is ipso facto sensomotoriek. Een beschouwing over de aan de bewegingen ten grondslag liggende anatomische fundering, welke zich beperkt tot het 'motore' systeem is daarom onwerkelijk; 'even not a useful fiction' (Hassler 1960).

Informaties uit de periferie van het lichaam bereiken de hogere zenuwcentra langs verschillende wegen: tractus spinothalamicus ventralis en lateralis, tractus spinocerebellaris ventralis en dorsalis, achterstrengen. Hun verloop wordt in de neuro-anatomische handboeken in extenso besproken. Enkele punten willen wij memoreren.

Vanuit de nucleus gracilis en cuneatus loopt de lemniscus medialis naar de contralaterale nucleus ventralis posterior lateralis thalami

(Vpl.). In deze kern eindigen bovendien de lemniscus trigemini en de tractus spinothalamicus, respectievelijk rostraal en caudaal van het eindpunt van de lemniscus medialis. In de kern is een mediolaterale topografische ordening te onderkennen. Hij projecteert op area 1, 2 en 3. Kuypers (1960) stelde bij apen vast dat dit corticale areaal terugprojecteerde op de kernen van Goll en Burdach, alsmede op de nuclei proprii van het ruggemerg.

Het merendeel van de op de cerebellaire cortex eindigende vezels verloopt via de tractus spinocerebellaris ventralis et dorsalis. Deze bestaan uit axonen waarvan het cellichaam in de columna dorsalis van Clarke gelegen is. De homolaterale kolom van Clarke zendt haar vezels naar de dorsale spinocerebellaire baan (been en romp). Deze bereikt het homolaterale cerebellum via het corpus restiforme. Beide columnae, doch vooral de contralaterale, dragen bij tot de ventrale spinocerebellaire baan (romp, arm, been), die via het brachium conjunctivum loopt.

Het belang van deze banen is gelegen in de grote toevoer van proprioceptieve informatie naar het cerebellum. Afferente vezels bereiken het cerebellum ook vanuit de oliva inferior, de formatio reticularis, het vestibulaire kerncomplex en de nucleus cuneatus externus (Brodal 1962).

De spinocerebellaire banen eindigen in de paleocerebellaire structuren: lobus anterior, pyramis, uvula, flocculus, nodulus. De tractus spinocerebellaris dorsalis projecteert ook op de paramediane neocerebellaire cortex. De ventrale baan eindigt hoofdzakelijk op rostrale paleocerebellaire delen, de dorsale ook op de caudale. Beide ascenderende systemen geven collateralen af naar de diepe cerebellaire kernen.

De cerebellaire cortex projecteert op de in het merg gelegen centrale kernen. Cerebellofugale ascenderende vezels eindigen in het contralaterale pallidum (Mettler 1955) en het caudale gedeelte van de ventrolaterale thalamuskern. Een gedeelte eindigt in de contralaterale nucleus ruber. Deze ascenderende vezels lopen door het brachium conjunctivum en hebben hun origo in de nucleus globosus, deels ook in de nucleus interpositus en nucleus dentatus. De laatste twee kernen ontvangen overwegend neocerebellaire projecties. Volgens Hassler projecteert de nucleus emboliformis vooral op het centre médian (Hassler 1949, 1960).

Na een aanvankelijk ascenderend verloop buigen een aantal axonen voorbij hun decussatie af naar caudaal. Ze eindigen in de contralaterale formatio reticularis en de olijf. Ze maken deel uit van de centrale

tegmentumbaan (Mettler 1955, Crosby e.a. 1966). Het palaeocerebellum projecteert bovendien op de nucleus fastigius. De hierin ontspringende axonen descenderen via het corpus restiforme naar de homolaterale vestibulaire kernen i.c. de nucleus vestibularis lateralis (Deiters) en naar de bulbaire formatio reticularis, waarvan de descenderende projecties reeds ter sprake kwamen.

Het vestibulaire kerncomplex speelt een belangrijke rol bij de motoriek, met name in de evenwichts- en tonusregeling.

ASCENDERENDE RETICULAIRE SYSTEMEN

Algemeen aanvaard wordt, dat de spinale ascenderende systemen collateralen afgeven aan of deels eindigen in de formatio reticularis.

De mediale magnocellulaire neuronen van de medullaire en pontiene formatio reticularis zenden axonen uit naar de rostrale gebieden van het mesencefalon (tegmentum, tectum, peri-aqueductale grijs), de intralaminaire kernformatie van de thalamus, de regio subthalamica, pallidum (Nauta e.a. 1957) en de nucleus dorsomedialis thalami (Crosby e.a. 1966). De laatste kern projecteert volgens haar o.a. op het putamen. Ook het laterale parvocellulaire reticulaire systeem draagt bij aan het genoemde ascenderende (extralemniscale) systeem.

Nauta (1958) wees op de zeer nauwe structurele interrelaties van het limbische systeem en het ventrocaudale mesencefalon, het z.g. 'limbic midbrain area'. De hippocampus projecteert rechtstreeks, maar daarnaast ook indirect via schakelingen in het septum, de laterale regio preoptica, de laterale gebieden van de hypothalamus, het corpus mammillare en het ganglion habenulae op het 'limbic midbrain area'. De verbindingen worden gevormd door de mediale groothersenenbaan, de tractus mamillo-tegmentalis en de fasciculus retroflexus uit het ganglion habenulare (Nauta 1958, Hiddema 1958, Lewis en Shute 1967).

De basaal verlopende mediale groothersenenbaan is samengesteld uit ascenderende en descenderende axonen (Nauta 1958, Hiddema 1958, Knook 1965). Via de fasciculus longitudinalis dorsalis van Schütz projecteert het 'limbic midbrain area' op de intralaminaire kernformatie.

Histochemische technieken hebben de kennis verrijkt. Shute en Lewis (1966, 1967) onderzochten bij meerdere diersoorten (rat, kat, kip, aap) het cerebrum op het voorkomen van acetylcholinesterase. In het mesencefalon en de pons ontspringen ascenderende cholinerge vezelsystemen: een dorsale en een ventrale tegmentale baan.

De dorsale tegmentale baan vangt aan in de nucleus cuneiformis

mesencephali, welke op zijn beurt toevoer ontvangt uit de rest van de formatio reticularis en de nucleus tegmentalis dorsolateralis. De vezels ascenderen naar het tectum en de area pretectalis, de corpora geniculata, de thalamus (intralaminaire kernsysteem, nuclei anteriores, nucleus ventralis anterior, nucleus ventralis lateralis posterior) en de globus pallidus.

De ventrale tegmentale baan ontspringt in de pars compacta substantiae nigrae en het ventrale tegmentum, welke op zijn beurt een sterke toevoer krijgt uit de nucleus reticularis tegmenti pontis. De vezels lopen naar de zona incerta, de regio premammillaris, de laterale hypothalamus en de basale delen van het telencefalon zoals de nucleus entopeduncularis, de area preoptica lateralis en het striatum.

Vanuit de basale ganglia waaieren een grote hoeveelheid nauwelijks gemyeliniseerde cholinerge vezels uit naar de laterale cortex (Shute e.a. 1966, 1967, Krnjević e.a. 1966). De celgroepen van de area preoptica lateralis gaan over in die van het tuberculum olfactorium en het septum, van waaruit de mediale hemisfeer voorzien wordt van cholinerge vezels (Shute e.a. 1966, 1967, Krnjević e.a. 1966). De genoemde cholinerge systemen zouden volgens deze auteurs de anatomische fundering kunnen zijn van het specifiek reticulair activerend systeem.

De ascenderende vezels in de mediale groothersenenbaan zijn slechts voor een gedeelte cholinerg. Ook dopaminerge en serotonerge vezels maken er deel van uit.

Het dopaminerge gedeelte van de mediale groothersenenbaan is lateraal van het noradrenerge gedeelte gelegen en ventromediaal van de nigrostriataire baan. De dopaminerge vezels van de 'medial forebrain bundle' ontspringen bij de rat in het gebied A10 (d.w.z. in het craniale deel van de nucleus interpeduncularis) en eindigen in het tuberculum olfactorium, de nucleus accumbens en de eminentia mediana (Andén e.a. 1966a,b, Fuxe e.a. 1967). Noradrenerge vezels stijgen vanuit de pons en medulla oblongata op naar de hypothalamus (nucleus supra-opticus, nucleus dorsomedialis, nucleus periventricularis en nucleus paraventricularis), thalamus, basale delen van de limbische hersenen (septum, hippocampus, amygdala, gyrus cinguli) en via de diagonale band van Broca naar de cortex (Andén e.a. 1966a,b). Het serotonerge deel van de mediale groothersenenbaan ontspringt in de rafekernen en eindigt in de globus pallidus, het septale gebied, de amygdala, hypothalamus, gyrus cinguli, de nucleus suprachiasmatis en de neocortex (Heller e.a. 1964, 1965, Andén e.a. 1966a,b). De genoemde systemen hebben alle een homolateraal verloop.

Belangrijk is te vermelden dat het serotonerge en noradrenerge

systeem elkaar grotendeels overlappen. Hierop komen we bij de bespreking van de farmacologische aspecten van de ziekte van Parkinson terug.

Volgens Nauta e.a. (1954) projecteert het rostrale complex van de 'midline' en intralaminare celgroepen naar de fylogenetisch oude delen van de cortex, o.a. de limbische schors. Powell e.a. (1954) vonden bij de rat eveneens projecties van de 'midline nuclei' naar de mediale hemisfeer. Bij de mens mag redelijkerwijze aangenomen worden, dat deze verbindingen niet verloren zijn gegaan.

De gyrus cinguli, hippocampus en regio orbitalis projecteren op het neostriatum (gecit. Gastaut e.a. 1960).

De nucleus habenularis staat volgens Hassler (1949) efferent op de nucleus parafascicularis, het centre médian en de nucleus limitans en via deze op het pallidum externum en het neostriatum.

CONCLUSIE

Uit het voorgaande mogen we besluiten, dat er bij dieren vrij intensieve en reciproke structurele verbindingen bestaan tussen de mesencefale en de pontiene hersenstam enerzijds en de fylogenetisch oude thalamusdelen en mediale hemisfeer anderzijds. Deze laatste structuren hebben bovendien een polysynaptische verbinding met de rostrale hersenstam via de basale ganglia.

Descenderende vezels vanuit de hersenstam kunnen op grond van hun organisatie op spinaal niveau onderscheiden worden in een medio-ventraal en een lateraal systeem, beide eindigend op interneuronen en/of fusimotoneuronen. Het eerste systeem beïnvloedt de segmentale nervale organisatie van romp- en houdingsmusculatuur, het tweede die van de distale extremiteitenmusculatuur (Kuypers 1960, Lawrence e.a. 1968).

Men mag redelijkerwijze verwachten dat deze structurele interrelaties ook bij de mens aanwezig zijn en dat ze de functioneel anatomische basis vormen voor de exterioratie van affecten en emoties voor zover het de dwarsgestreepte musculatuur betreft. Corticale vezels bereiken elk van de onderscheiden subcorticale niveaus. Het is in dit verband van belang te vermelden, dat de paralyse agitans-zieke pathologisch-anatomisch veelal gekenmerkt wordt door structurele veranderingen in het 'extrapyramidale' systeem en klinisch primair door een gestoorde emotionele uitdrukkingsmotoriek.

De pars compacta van de substantia nigra bevat dopaminerge neu-

ronen, waarvan de axonen in het neostriatum en een gedeelte van het ventrolaterale thalamuscomplex eindigen. Uitval van deze remmende invloeden zou een overvloed van activiteit in de formatio reticularis kunnen oproepen. De vraag of hierdoor het statische fusimotore systeem, dan wel het dynamische fusimotore systeem of beide worden beïnvloed, zal bij de fysiologische beschouwingen aan de orde worden gesteld.

Hier willen we nog slechts stellen, dat stereotactische ingrepen op de nucleus ventralis lateralis thalami aangrijpen op een knooppunt van afferente vezels uit het centre médian, de nucleus niger, het pallidum, het cerebellum en de cortex. Daarnaast worden thalamocorticale vezels onderbroken. Op grond van anatomische gegevens kan daarom niet gezegd worden, welk circuit onderbroken moet worden teneinde een gunstig effect van de operatie te verkrijgen.

HOOFDSTUK IV

OVER DE MOGELIJKE FYSIOLOGISCHE ONTSTAANSVOORWAARDEN VAN HYPOKINESIE, RIGIDITEIT EN TREMOR

INLEIDING

Meer dan 150 jaar intensief onderzoek heeft de fysiologische aspecten van het paralysis agitans-lijden niet tot een oplossing kunnen brengen. Wel zijn praktische vorderingen gemaakt bij de palliatieve bestrijding van een deel van de klachtenscala. Ervaringen aan het ziekbed opgedaan, aangevuld met experimentele observaties vormden de drijfveer tot min of meer lederende ingrepen teneinde een spontane 'verbetering' na te bootsen.

Naar biochemische stoornissen wordt de laatste decennia naarstig gezocht, vooral sinds men bekend raakte met het medicamenteuze neuroleptische syndroom. Dit veld van onderzoekingen zullen we hier slechts betreden waar het verhelderende informaties kan leveren voor het nu volgende. We komen erop terug in het volgende hoofdstuk.

Eén feit hebben deze laatste onderzoekingen naar onze mening weer eens duidelijk in het licht gesteld, n.l. de nauwe samenhang en wisselwerking tussen somatische en psychische fenomenen.

Achtereenvolgens willen wij de fysiologische aspecten van de hypokinesie, de rigiditeit en de tremor aan een beschouwing onderwerpen.

DE HYPOKINESIE

Het technisch aspect

Het is opvallend dat de literatuurgegevens welke betrekking hebben op de hypokinesie voor het merendeel slechts informatie geven over de met dit fenomeen samengaande nervale processen of afwijkingen, terwijl toch juist de kinesia paradoxa bij de mens suggereert dat deze structurele deviaties niet alléén voor het optreden van deze fenomenen bepalend zijn. Wij hebben daarom in de fysiologische literatuur naarstig gezocht naar een evaluatie van milieu-invloeden met betrekking tot het optreden van de hypokinesie. In de door ons bestudeerde

literatuur troffen wij dat niet aan. Wel vonden wij enkele uitspraken over de conatieve instelling van het subject.

Tegmentale lesies

Ward (1948) vermeldt hypokinesie bij apen, waarbij een symmetrische bilaterale tegmentumlesie was aangebracht. Peterson e.a. (1949) bevestigden dit.

Mettler (1955) zag hypokinesie optreden na ledering van de globus pallidus, de substantia nigra en/of de nucleus ruber. Hij vermeldde het frequent samengaan van hypokinesie en rigiditeit en meende dat het eerste deels door het tweede verklaard werd. Carrea e.a. (1955) zien structurele afwijkingen in de globus pallidus en de nucleus niger als de ontstaansgrond van de hypokinesie. Orioli e.a. (1956) spreken als hun overtuiging uit dat een onderbreking van de rubrospinale baan hiervoor verantwoordelijk is. Al deze onderzoeken suggereren het belang van rostraal mesencefale lesies. Twee klinische studies mogen niet onvermeld blijven. In 1941 beschreven Cairns en medewerkers een casus met een epidermoidcyste in de derde ventrikel. Het klinisch beeld werd gekarakteriseerd door motorische inertie, mutisme en afwezigheid van emotionele expressie. Zij spreken van een akinetisch mutisme.

Lhermitte e.a. (1964) beschreven een patiënte met een akinetisch mutisme, tremor in de rechter duim en nervus oculomotorius paralyse beiderzijds. Zij was hypertoon (flexie van de armen en extensie van de benen) zonder pathologische voetzoolreflexen. Bij postmortaal onderzoek bleek de nucleus paraventricularis, de nucleus parafascicularis, het centre médian, de nucleus III en IV, een gedeelte van de tractus cerebellorubrothalamicus en tractus frontopontinus, en het mediale gedeelte van de formatio reticularis, gelegen tussen de corpora mammillaria en de pontomedullaire overgang, gedeestruëerd te zijn. Ook hier zijn rostrale stamstructuren verwoest.

Het neostriatum

De laatste jaren heeft zich de aandacht van bepaalde onderzoekers vooral gericht op de functionele betekenis van de nucleus caudatus met betrekking tot de dyskinesie. Vooral de onderzoeken van Poirier hebben een stimulans gevormd.

Het bleek Poirier e.a. (1960, 1965, 1966), dat een destructie van de nucleus niger of diens ascenderende axonen bij apen leidde tot een daling van het dopamine-gehalte in de ipsilaterale nucleus caudatus. Anden e.a. (1964) toonden aan bij de rat, dat de nigrostriataire ver-

binding dopaminerg is. Nigrostriataire en nigropallidale vezels hebben een ascenderend verloop over de dorsomediale rand van de nucleus niger. In het gebied van de corpora mammillaria buigen ze af naar het ipsilaterale subthalamische gebied om via de capsula interna het neostriatum te bereiken (Poirier e.a. 1966). De in het voorgaande genoemde lesies, welke in een correlatief verband stonden met hypokinesie, liggen in het verloop van de dopaminerge nigrostriataire vezels.

Deze bevindingen zijn belangwekkend, omdat in het striatum van Parkinson-patiënten een sterk tekort aan dopamine werd aangetoond (Ehringer e.a. 1960, Carlsson 1964, Birkmayer 1964). Sano e.a. (1959) en Carlsson (1958, 1963) hadden kort tevoren gewezen op het hoge dopamine-gehalte van het striatum bij niet cerebraal gestoorden. Substitutie van dopamine door middel van de farmacologisch inactieve precursor L-Dopa zou een goed kinetisch effect hebben bij hypokinetische Parkinson-patiënten (Barbeau 1962, Birkmayer 1964). Hierop komen we in hoofdstuk V terug.

Denny Brown (1962) zag, dat apen hypokinetisch werden na pallidum-lesies. Green's katten (1957) gedroegen zich kataleptisch nadat de amygdala was gedestrueerd. Bij postmortaal onderzoek bleek er een vasculaire degeneratie van de basale ganglia te zijn opgetreden. De door natriumazide veroorzaakte striatumnecrose bij ratten gaat eveneens gepaard met een akinetisch gedrag (Miyoshi 1967).

Spiegel e.a. (1962, 1965) riepen bij katten hypokinetische verschijnselen op door het inbrengen van carbachol of aluminiumcreme in de nucleus caudatus. Repeterende elektrische prikkeling van deze structuur had hetzelfde effect. Hoge doses L-dopa (300 mg/kg) intraperitoneaal toegediend gaven een vermindering van de armoede aan motoriek te zien en een depressie van de elektrische activiteit in de nucleus caudatus. Op grond van deze bevindingen concluderen zij, dat L-dopa de remmende werking van het striatum op de spontane motorische activiteit vermindert. Volgens Spiegel e.a. (1962) gaat elektrische prikkeling van de nucleus caudatus gepaard met een versterkte elektrofysiologische activiteit van de pallidale neuronen. Bij elektrolytische lesies van de nucleus caudatus treedt aanvankelijk een depressie op van de elektrofysiologische activiteit van het pallidum, gevolgd door een sterk verhoogde activiteit. Dit laatste wordt geïnterpreteerd als een ontremmingsverschijnsel. In Spiegel's visie correspondeert verminderde spontane motorische activiteit met een elektrofysiologische hyperactiviteit van het caudatus-pallidum-gebied. De studies over dopamine hebben dit bevestigd. Hoe dit ook moge zijn, wij geloven niet dat de

hypokinesie alleen verklaard wordt door elektrofysiologische processen. Zich geremd of motorisch onstuimig gedragen betekent ipso facto een wijze van verbondenheid met zijn wereld.

De intentionele verbondenheid met de wereld

Wanneer Hess (1954) schrijft, dat het extrapyramidale systeem richtingsbepalende bewegingseffecten bemiddelt, menen wij dit primair te moeten verstaan als een toewending tot of een afwending van de omgeving. Prikkeling van de nucleus caudatus gaat gepaard met gedragsveranderingen, die omschreven worden als 'motorischer Partialschlaf' (Hess) of 'Inaktivierungssyndrom' (Akert).

Hassler e.a. (1967) prikkelden het putamen van wakkere katten. De hierbij optredende verschijnselen, welke een reductie inhouden van de spontane motorische activiteit, waren: 1. de arrestreactie, die snel optrad en langer aanhield dan de duur van de stimulering (30 Hz) en 2. het 'motor ritardo', een vertraagde en geleidelijke uitblussing van de spontane motoriek (prikkelingsfrequentie 2-8 Hz). Hierbij werden de voorpoten en de nek geflecteerd. De schrijvers vermeldde, dat hun katten een lege blik kregen (empty gaze) en *'typically the facial expression was empty and unrelated to the environment, although the animal did not look drowsy'* (cursivering van ons). Er trad een zeker verlies van interesse op in het omringende gebeuren. De lege blik komt frequenter voor in het kader van de arrestreactie dan van het 'motor ritardo'. Dezelfde verschijnselen werden waargenomen tijdens elektrische prikkeling van efferente striataire en pallidale vezelsystemen en in het centre médian.

Delgado (1963) beschreef hoe het agressieve gedrag van de in een apenkolonie leidende aap Ali plotseling tot bedaren werd gebracht door multipolaire prikkeling van de nucleus caudatus. De agressieve uitingen werden zo sterk onderdrukt dat men de aap met blote handen kon aanpakken.

De arrestreactie is niet specifiek voor het neostriatum. Schaltenbrand (1965) resumeert de belangrijkste lokalisaties, waar door langduriger prikkeling het fenomeen kan worden opgeroepen. Behalve de bovengenoemde zijn dat het rostrale deel van het corpus callosum, het pallidum internum, de nucleus ventralis oralis anterior, het amygdaloïde kerncomplex, de diagonale band van Broca, de commissura anterior, de hippocampus (McLean 1961), de fornix en het septum (Hassler 1964).

Subcorticale prikkelingsproeven bij de mens

Wij willen wat uitvoeriger ingaan op de ervaring van Jung e.a. (1960) en Mundinger e.a. (1963), opgedaan bij bipolaire stimulering (25-50 Hz) van het pallidum internum bij voor stereotaxie geselecteerde patiënten.

Onder narcose gebrachte patiënten openden de ogen tijdens prikkeling en probeerden zich te oriënteren, waarbij zij niet zelden enkele woorden spraken. Patiënten, bij wie de prikkelelektrode onder lokaalanesthesie werd ingebracht, vertoonden een heel ander beeld. Zij verloren het spontane contact met hun omgeving; zij konden zich moeilijker concentreren, het uitspreken van een cijferreeks verzandde in een chaos en werd uiteindelijk afgebroken, gesprekken ontaardden in een 'Wortsalat'. Complexe bewegingen werden niet of stuntelig uitgevoerd en geïntendeerde bewegingen verliepen langzamer of stokten. De meeste patiënten konden hun gedrag niet motiveren. Meer dan 50% gaf aan, dat ze motorisch gehinderd werden. Daarenboven voelden zij zich vaak angstig en gejaagd, hadden een beklemd gevoel op de borst en voelden zich soms misselijk.

De reactie op de tremor was onvoorspelbaar. De spiertonus bleek tijdens de prikkeling veelal te zijn toegenomen. Bovendien trad er nog een contraversieve beweging op van het hoofd en de ogen met een mydriasis. Deze laatste verschijnselen werden ook door Montanelli e.a. (1964) bij katten waargenomen tijdens prikkeling van het pallidum, haar efferente banen en de nucleus ventralis oralis thalami. Zij menen, dat het meest caudale substraat van waaruit deze bewegingen zijn op te roepen in het rostrale mesencephalon gelegen is. Bij de mens leverde stimulering van de nucleus ventralis oralis anterior verschijnselen op, die identiek waren aan de met betrekking tot het pallidum beschrevene.

Hypokinesie en angst

Wat ons in deze ervaringen het meest boeit, is het samengaan van hypokinetische verschijnselen en bepaalde belevingen enerzijds en het verlies van een adequate mentale greep op de wereld anderzijds. Wij kwamen tot eenzelfde inzicht toen we de spontane 'motorische' bevriezing van patiënten bespraken.

Angstgevoelens werden door veel patiënten gemeld. Ook bij prikkeling van de fornix (Umbach 1962a) en de nucleus ventralis oralis anterior en andere structuren in dien- en mesencephalon (Umbach 1962b) treden deze - mits de prikkelfrequentie voldoende hoog is - frequent op.

Angst is de normopsychologische reactie van een subject op een existentiebedreigende situatie (Prick e.a. 1958). Het taxeren van de situatie wordt in hoge mate bepaald door endogene dispositie, persoonlijke historiologische ervaringen, de momentane intentionele relatie met de wereld en het toekomstontwerp. Het is dus niet verwonderlijk, dat een (onnatuurlijke) elektrische prikkeling van bepaalde nervale structuren niet bij iedereen eenzelfde reactiepatroon oproept of in even heftige mate. De ontkenning van angstgevoelens door de patiënten hoeft daarom niet te betekenen, dat hun hypokinesie niet een antwoord is op een existentiebedreigende situatie. We menen daarentegen juist, dat het hypokinetische gedrag, de angstgevoelens en hun somatische verschijningswijze, evenals het in dit verband gesignaleerde verlies van ordenend vermogen op mentale processen *élk* modi zijn door welke uitdrukking gegeven wordt aan een veranderde subject-wereld-relatie. Om het pregnant te stellen: angst is een reactie op een existentiebedreigende situatie, maar een dergelijke situatie hoeft niet noodzakelijk angstgevoélens op te roepen.

Klinische en experimenteel-neurologische publikaties betreffende de gevolgen van destructies in basale ganglia zijn veelal gewijd aan motorische stoornissen. Andere fenomenen komen niet of terloops ter sprake. Enkele markante publikaties uit de experimentele sector willen we vermelden.

Mettler (1955) stelde expliciet, dat lesies in het striatum van apen door een grote verandering in de subject-Umwelt-verhouding gevolgd werden. Een van de ons inziens belangrijkste conclusies luidde, dat de proefdieren niet meer in staat bleken 'to recognize the significance of objects in terms of past experience'. Denny Brown (1962) vermeldde, dat het gedrag van een aap een typische verandering onderging na bilaterale caudatus-destructie. De aap toonde een stereotyp, compulsief rusteloos op en neer lopen door zijn kooi mits hij een andere aap of de observator in werkelijkheid of via een spiegel zag. Weliswaar lokte de aanwezigheid van de observator de aap tot een kortdurende onderzoekende blik, doch direct daarna keerde hij hem de rug toe, of staarde hij langs de onderzoeker door de ruimte in. Evenals de geblinddoekte apen, waarbij een putamenlesie was aangebracht, liet hij de uithalende beweging van de arm teneinde een object waarmee men hem aanraakte te exploreren, na. Er was ook een volledige uitblussing van visuele en tactiele lokalisatiepogingen, van grijpen en vermijden van objecten.

Wat ons bij Denny Brown's dierproeven opvalt, is de klaarblijkelijke moeite die de proefdieren ondervinden om visuele en tactiele

ervaringen in een adequaat motorisch gedrag te integreren. De reactie op de observator getuigt eveneens van een veranderde zinverlening van het subject aan zijn Umwelt.

Het circuit van Papez

Het belang van het circuit van Papez (1937) en de interrelaties hiervan met de limbische en frontale cortex als structurele conditie voor humane affecten en emoties wordt algemeen aanvaard (Prick 1965a). Lesies in dit circuit worden zeer constant door stoornissen in de attentiviteit gevolgd: de waakzaamheid is verminderd. De discursieve greep op het milieu, waarvan tijdsmarkering en individuele plaatsbepaling manifestaties zijn, is bij bilaterale lesies in hippocampus, fornix, corpora mammillaria, de bundel van Vicq d'Azyr en de voorste thalamus-kernen danig gestoord (Hassler 1964). Het effect op motorische patronen moge zijn aangetoond door de dempende werking van een fornicotomie op het psychomotore temporaal epileptische gedrag (Umbach 1957). Motorische hypo-activiteit is bovendien een frequent voorkomend symptoom bij frontale en fronto-orbitale tumoren en bij lesies in de voorste gedeelten van de gyri cinguli (Barris e.a. 1953, de Ajuriaguerra e.a. 1961, Poeck 1964, Coxe e.a. 1965).

Conclusie

De bovengenoemde data met betrekking tot het hypokinetische gedrag zijn wellicht het beste samengevat door de Ajuriaguerra (1961): *'c'est un manque d'intérêt à l'action, un détachement par défaut d'ap-pétence, une absence de dialogue tonique et cinétique avec autrui, par désordre du système pulsionnel affectif'*. Even verder heet het: *'Il ne s'agit pas là d'une perte du schéma de l'organisation de l'action mais, du fait que l'activité a perdu sa signification de faire quelque chose vers quelque chose de déterminé, le déroulement a perdu son sens'* (cursivering van ons). De motoriek wordt gevoed door het zin-appèl van de omgeving en realiseert zich in interactie hiermee.

De grote divergentie van proefobjecten, lokalisaties en technieken maakt het wel zeer waarschijnlijk dat de hypokinesie fysiologisch gezien een vrij specifiek fenomeen is, dat gecorreleerd kan worden met structurele en functionele veranderingen in basale ganglia en 'visceral emotional brain'.

Uit de functioneel-anatomische verhouding van het limbische systeem en dier projectieplaatsen moge duidelijk zijn, dat ingrijpen op een bepaalde structuur altijd een systeemverandering betekent, waarbij de opgeroepen effecten niet of nauwelijks te scheiden zijn van hypo-

thalamische en mesencefale (functionele) desorganisaties (Gloor 1960, Ploog 1964, Poeck 1964). Het feit, dat na structurele en functionele veranderingen van basale ganglia en limbisch systeem identieke gedragspatronen werden waargenomen, suggereert de nauwe interactie van beide nervale gebieden. Beide bemiddelen de zinnelijk conatieve en cognitieve intentionaliteit van het subject ten aanzien van diens omgeving. Ze vormen de technische basis van de inwendige belevingen en de somatische aspecten hiervan: motorische en vegetatief-autonome processen.

Naar onze mening kan men daarom het adjectief 'emotioneel', waar het reeds lange tijd gebruikt wordt voor het limbische systeem, met evenveel recht hanteren met betrekking tot de basale ganglia. Laursen (1963) doet dat dan ook zeer expliciet.

De hypokinesie is tezelfder tijd een organisch gefundeerd proces én een modus van subject-wereld-relatie. Wat dit laatste betreft roept de hypokinesie herinneringen op aan de doodshouding uit het dierenrijk.

DE RIGIDITEIT

Hypertonie en perifere reflexboog

De Sherringtonse decerebratiestijfheid kan lokaal worden vermindert indien men de achterwortel(s) of voorwortel(s) van het ruggemerg klieft. Aan de perifere reflexboog wordt daarom een belangrijke functie toegekend voor de instandhouding van de decerebratie-hypertonie.

Ook de rigiditeit van paralysis agitans-patiënten kan worden opgeheven door een rhizotomia posterior (Förster 1911, Pollock e.a. 1930). Tabes dorsalis heeft hetzelfde effect (Mendel 1911, Förster 1921).

Inspuiten van verdund novocaine of procaine in de directe nabijheid van spierspoelen, rond de voorwortels of rond een perifere zenuw, heeft als gevolg een tijdelijke verdwijning van rigiditeit of spasticiteit (Walshe 1924, Rushworth 1960). Voor het bereiken van een langduriger effect maakt men gebruik van verdunde fenoloplossingen, welke intrathecaal rond de voorwortels geapliceerd worden (Maher 1955, Nathan 1959 gecit. Rushworth 1960, Liversedge e.a. 1960, Pederson 1962, Koppang 1962). Achtereenvolgens verdwijnen clonus, hypertonie en de peesreflex, terwijl dan het vermogen tot het willekeurig zetten van kracht nog nauwelijks is aangetast (Rushworth 1960). Rushworth wijt de uitval van de hypertonie en de peesreflexen aan de verminderde

gevoeligheid van de spierspoel door opheffing van de gamma-stimulering. In zijn opvatting wordt zowel de spasticiteit als de rigiditeit veroorzaakt door gamma-hyperactiviteit. De gevolgde techniek evenwel biedt geen zekerheid over de mate van blokkering binnen de functionele geleidingen van het gamma-fusimotore systeem noch over de exclusiviteit hiervan. Het is zeer wel mogelijk dat ook groep II-afferente vezels geblokkeerd worden (Matthews 1964).

Spierspoelafferenten

Het gamma-motoneuron innerveert de polen van de intrafusale vezels en brengt deze tot contractie. Hierdoor worden de middenstukken van deze vezels en bijgevolg de primaire eindigingen gerekt. De aldus in Ia-vezels geleide potentialen brengen de motorische voorhoorn cel van de eigen en de synergistische spieren in een excitatietoestand, welke kan leiden tot een contractie hiervan (Eldred e.a. 1953, Eccles e.a. 1957b, Matthews 1964). Bovendien worden de alfa-motoneuronen van de antagonisten geïnhibeerd (Eccles e.a. 1957b, Matthews 1964). Door het beschreven circuit is de mogelijkheid geschapen van een afstemming van de contractietoestand en daarmee de lengte van de extrafusale spier op de door de spierspoel verstrekte informatie.

De door prikkeling van fusimotore vezels eveneens geactiveerde secundaire eindigingen, geleiden potentialen via groep II-afferenten naar de alfa-motoneuronen van de flexoren ongeacht of de secundaire eindigingen in een flexor- dan wel extensor-spier gelegen zijn. De alfa-motoneuronen van de extensoren worden door deze impulsen geremd (Eccles e.a. 1957, Jansen 1962, Matthews e.a. 1962, Bianconi e.a. 1964a,b). Activiteit in secundaire eindigingen met hun groep II-vezels bevorderen dus een flexie-reflex (Eccles e.a. 1957b, Matthews 1964). Mogelijk worden ook de fusimotoneuronen op dezelfde wijze beïnvloed (Voorhoeve e.a. 1962).

Receptor en rek

Zowel primaire als secundaire eindigingen zijn gevoelig voor statische rek. De primaire eindigingen evenwel reageren veel sterker op de dynamische fase van een rek dan de secundaire. Dit geldt zowel voor gedeëfferentieerde als geïnnerveerde spierspoelen (Matthews 1962, 1963, 1964, Jansen e.a. 1962a, Bessou e.a. 1962, Alnaes e.a. 1965, Brown e.a. 1967). Men kan daarom ook zeggen dat de secundaire eindigingen vooral de lengte van de intrafusale vezels registreren en de primaire de snelheid waarmee de lengte verandert. Daar de secundaire eindigingen alleen op de kernkettingvezels gelegen zijn, kan men

vermoeden dat de kernkettingvezels een rol spelen bij de perceptie van de statische (tonische) en de kernzakvezels bij de dynamische (fasische) componenten van een beweging.

Op grond van anatomische bevindingen (Boyd 1962) betitelen Jansen e.a. (1962) de γ_1 -vezels als fasische en de γ_2 -vezels als tonische fusimotore vezels. Inderdaad zijn er aanwijzingen dat de dynamische en statische gevoeligheid van de spierspoel een gescheiden nervale beïnvloeding bezitten (Jansen e.a. 1962a, Jansen e.a. 1965, Alnaes e.a. 1965, Appelberg e.a. 1966, Bergmans e.a. 1967, Brown e.a. 1967).

Centrale regulering van de fusimotore componenten

De mate en het patroon van de spontane fusimotore activiteit hangt af van het type narcose, de aard van de centrale hersenlesie welke gemaakt werd en de toestand van de achterwortel.

Intercolliculaire decerebratie verhoogt de spontane gamma-activiteit op de extensoren van de katte-achterpoot (Granit e.a. 1952, Eldred e.a. 1953, Jansen e.a. 1962, Voorhoeve e.a. 1962, Matthews 1964, Alnaes e.a. 1965). Deze hyperactiviteit betreft zowel het statische als dynamische fusimotore systeem (Jansen e.a. 1965). De gamma-activiteit op de flexoren is in beide systemen bij decerebratiestijfheid minimaal (Voorhoeve e.a. 1962, Jansen e.a. 1965).

Bij de gespinaliseerde kat bestaat een overheersende activiteit in het fusimotore systeem van de flexoren. De versterkte activiteit betreft vooral het dynamische systeem (Alnaes e.a. 1965, Jansen e.a. 1965). De fusimotore achtergrondsactiviteit bij een spinale kat wordt veel minder door klieven van de dorsale wortel (Matthews 1964), en de-efferentie heeft nagenoeg alleen invloed op de dynamische activiteit van de primaire eindigingen (Alnaes e.a. 1965).

De fusimotore activiteit verhoogt de statische response van beide eindigingen bij gedecerebreerde katten, terwijl de versterkte dynamische response tot de primaire eindigingen beperkt blijft (Jansen e.a. 1962b) zonder dat de dynamische index sterk toeneemt op prikkeling van sensibele zenuwen (Jansen e.a. 1965). Het statische en dynamische fusimotore systeem kunnen kennelijk afzonderlijk beïnvloed worden.

Een fysiologisch model van spasticiteit en rigiditeit

Spasticiteit wordt klinisch gekenmerkt door een knipmesfenomeen. De passieve weerstand wordt uitermate sterk beïnvloed door de snelheid van rek. De strekreflex vormt de basis van de decerebratie-spasticiteit.

De rigiditeit van de Parkinson-patiënten is veel minder afhankelijk

van de snelheid van rek. De bij een passieve beweging waargenomen weerstand blijft over de gehele uitgebreidheid van de excursie in ongeveer gelijke mate aanwezig, hetgeen betekent dat de spierspanning constant wordt gehouden ondanks verandering in lengte van de spier.

Het is daarom wellicht toelaatbaar de spasticiteit te beschouwen als een ontremming van de primaire eindigingen en de kernzakvezels. Het knipmesfenomeen (lengthening reaction) wordt geïnduceerd door de via Ib-vezels geleide inhiberende invloeden uit de Golgipeeslichaampjes.

Wat betreft de rigiditeit daarentegen lijkt de hypothese van Jansen (1962) aanvaardbaar betreffende de hyperactiviteit van de secundaire eindigingen en de kernkettingvezels. Immers de flexiedystone houding wordt dan ongedwongen verklaard alsmede de geringe gevoeligheid van de rigiditeit bij verschillende snelheden van rek. Bovendien wordt het dan inzichtelijk waarom bij applicatie van procaine in de extensoren van de enkel het fenomeen van Westphal wordt opgeheven (Rushworth 1960). Onder dit fenomeen wordt verstaan het aanspannen van de pezen op de voetrug bij passieve dorsaalflexie in de enkel. De soms gevonden verminderde peesreflexen bij Parkinson-zieken kan het gevolg zijn van de verminderde dynamische gevoeligheid van de primaire eindigingen ten gevolge van een hyperactief statisch gamma-systeem (Jansen 1962, Matthews 1962, Alnaes e.a. 1965, Koeze 1968c). In dit kader past bovendien de bevinding dat de manoeuvre van Jendrassik bij rigiditeit minder verhoging van de peesreflex veroorzaakt dan bij spasticiteit, alhoewel de Hoffmanreflex verhoogd kan zijn (Dietrichson 1968).

Rigiditeit en peesreflex

De bovengenoemde fysiologische bevindingen werden verkregen door experimenten op genarcotiseerde en/of gedecerebreerde of spinale dieren, voor het merendeel katten. Bij de mens is een dergelijke wijze van onderzoek niet toelaatbaar en kan men slechts indirect besluiten tot deze of gene functionele hoedanigheid van de spierspoel door bestudering van de peesreflex al of niet gecombineerd met percutane elektrische prikkeling van een perifere motorische zenuw of chemische blokkering. De hieruit getrokken conclusies divergeren sterk. Zo nemen b.v. Pateisky (1964) en Tschabitscher e.a. (1964) in tegenstelling tot Rushworth (1960) aan, dat bij rigiditeit de spierspoel minder gevoelig is dan in de normale situatie. Het cardinale punt hierbij betreft de vraag of de amplitudo van de peesreflex voldoende informatie geeft over de fusimotore beïnvloeding van de spierspoel. Het wezen van een peesslag is een korte fasische rek van de spier met de erin gelegen spierspoelen. De geaardheid van de peesreflex geeft daarom

vooral een indruk van de dynamische gevoeligheid van primaire eindigingen. Bij de door Steg (1962) uitgevoerde experimenten op de musculi intertransversarii van de rattestaart bleken van de Ia-vezels geen impulsen afgeleid te kunnen worden tijdens een tonische contractie. Een lage peesreflex kan daarom zeer wel samengaan met een hyperactief tonisch fusimotor systeem. Bij de mens kan men op indirecte wijze de activiteit van de secundaire eindigingen op de alfa-motoneuronen aantonen. Zo wijten Mark e.a. (1968) de verlaging van de Hoffmanreflex tijdens een lichte dorsaalflexie van de voet aan de inhiberende werking van groep II-afferente impulsen op de motoneuronen van de kuitspieren. Het uitvoeren van de manoeuvre van Jendrassik heeft op de Hoffmanreflex een faciliterende werking.

Chemische blokkade inhibeert waarschijnlijk γ_1 - en γ_2 -fusimotore vezels in even grote mate. Differentiatie tussen de beide fusimotore systemen is daarom langs deze weg niet mogelijk. Spasticiteit en rigiditeit worden beide tot verdwijnen gebracht.

Parkinson-syndroom en dynamisch gamma-systeem

De rigiditeit en het tandradfenomeen worden sterker tijdens de uitvoering van de manoeuvre van Jendrassik (Schaltenbrand e.a. 1959, Lance e.a. 1963, Cooper 1966, Dietrichson 1968). Dit suggereert een intact dynamisch gamma-systeem. Het feit dat deze handgreep bij rigiditeit en spasticiteit een minder verhogende invloed heeft dan bij gezonden, suggereert dat het dynamische fusimotore systeem reeds hyperfunctioneel is (Dietrichson 1968). Dat de reflexen evenwel niet verhoogd zijn, kan het gevolg zijn van de gelijktijdig inhiberende invloeden van groep II-afferenten (Mark e.a. 1968).

Separate centrale beïnvloeding van het gamma-systeem

De geregistreeerde verschillen in statische en dynamische activiteit vóór en na de-efferentie bij gedecerebreerde en spinale katten, suggereren dat het statische fusimotore systeem onder een sterke centrale faciliterende invloed staat, terwijl de dynamische gevoeligheid voor een groot deel berust op spinale mechanismen welke gedreven worden door afferente activiteit in de radix posterior (Granit e.a. 1952, Alnaes e.a. 1964, Matthews 1964). Immers de achtergrondactiviteit betreft het dynamische én statische fusimotore systeem bij de gedecerebreerde, en alleen het dynamische bij de spinale kat. Prikkeling van een perifere sensibele zenuw verhoogt de dynamische reflex (verschil van frequentie van impulsen in primaire receptor afferenten

bij einde fasische rek en een halve seconde hierna) bij het spinale preparaat, doch niet bij het gedecerebreerde dier (Alnaes e.a. 1965, Jansen e.a. 1965). Doorsnijding van het ruggemerg lijkt daarom het perifere statische fusimotore systeem van een faciliterende centrale invloed te beroven. Het feit, dat bij het spinale dier de-efferentieatie geen vermindering teweegbrengt in de groep II-afferente impulsen, illustreert het ondergeschikte belang van het perifere circuit hiervoor. Dit wordt nog onderstreept door de conclusie van Eldred e.a. (1953), dat doorsnijding van de achterwortel geen wezenlijke verandering aanbrengt in de gamma-activiteit. Hun conclusie is nl. gebaseerd op bevindingen bij statische rek bij gedecerebreerde katten.

De vraag kan gesteld worden, of het perifere dynamische fusimotore systeem misschien een centrale inhibitoire beïnvloeding ondergaat. Hiervoor lijken o.a. de proeven van Bergmans e.a. (1967) die een vermindering van Ia-afferente activiteit bij spinale katten zagen optreden na dopa-infusen te pleiten.

Supraspinale invloeden op de gamma-motoneuronen

Belangrijke tonusregulerende supraspinale structuren zijn de formatio reticularis, de vestibulaire kernen, het cerebellum, de cortex cerebri en de extrapyramidale structuren met hun verbindingen.

De rol welke deze structuren spelen bij de totstandkoming van de rigiditeit is geenszins opgehelderd en de kennis hieromtrent in feite nog zeer lacunair.

Van de formatio reticularis kan een faciliterende en inhiberende invloed uitgaan op de spiertonus.

De remmende werking treedt op bij prikkeling van bulbair reticulair structuren, welke zelf weer voor hun functie sterk afhankelijk zijn van exciterende invloeden uit cerebellum en neocortex (Magoun 1944 gecit. 1958). Faciliterende invloeden kunnen ontspringen uit de gehele lengte van de hersenstam (Granit e.a. 1952, Eldred e.a. 1953, 1957, Folkerts e.a. 1953, Spiegel e.a. 1962).

Granit en Kaada (1952) toonden bij genarcotiseerde katten een toename van de spoelfrequentie in de gastrocnemius-soliusgroep aan tijdens elektrische prikkeling van de pontiene en mesencefale formatio reticularis en de hypothalamus zonder dat een extrafusale spiercontractie optrad. Bovendien bleken de motorische cortex en de antero-laterale delen van lobus anterior cerebelli eveneens een versterking van de spoelactiviteit te geven.

Inhibitie van spoelactiviteit treedt op tijdens prikkeling van de bul-

baire formatio reticularis (Granit e.a. 1952), mits men niet te dicht komt in de nabijheid van de tractus vestibulospinalis en rubrospinalis (Eldred e.a. 1957). Een sterke remmende werking gaat ook uit van het culmen cerebelli en het fronto-orbito-temporopolaire gebied. Wagner (1964) vermeldt een remming van fusimotore activiteit (L7, kat) tijdens prikkeling van basale mesencefalodiencefale structuren, zoals de nucleus niger, nuclei ruber en subthalamicus, de fasciculus lenticularis en vooral de area preoptica. Jammer genoeg geven deze experimenten geen inlichtingen over een eventueel verschillende beïnvloeding van het dynamische en statische gamma-systeem. De lokalisaties van waaruit bij prikkeling een facilitatie volgt, overheersen sterk de inhiberende. Het effect op het gamma-systeem is symmetrisch vertegenwoordigd (Eldred e.a. 1957). Het caudale gedeelte van de formatio reticularis zou vooral sterke invloed hebben op de tonische componenten van houding en beweging (Magoun 1958).

- Van het vestibulaire kerngebied gaat een faciliterende invloed uit op de extensortonus. Coagulatie van deze kernen vermindert de strektonus bij decerebratiehypertonie. Het dan nog resterende gedeelte van de stijfheid valt pas weg als de lesie ook de naburige reticulaire gebieden beslaat (Spiegel en Berns 1925 gecit. Spiegel e.a. 1962).

- De lobus anterior cerebelli heeft een faciliterend effect op de spiertonus. Granit e.a. (1952) vermelden, dat dit geldt voor de anterolaterale delen. Prikkeling van het culmen heeft juist een tonusverlagend effect.

Het ipsilaterale hypotoniserende effect van lesies in de hemisferen van het cerebellum is een overbekend feit. Lederen van het brachium conjunctivum, de lobus posterior cerebelli of het caudale deel van de vermis bij apen wordt eveneens gevolgd door een ipsilaterale hypotonie. Dit gegeven zijnde, trachtten Crosby e.a. (1966) bij therapieresistente pathologische tonusvermeerdering (dystonia musculorum deformans) door middel van operaties in de lobus posterior cerebelli verlichting te bereiken. Na een zeer moeilijke postoperatieve fase trad inderdaad een ipsilaterale tonusvermindering op.

Heimbürger e.a. (1965) coaguleerden het nucleus dentatusgebied, waarop een gunstige wending in de Parkinson-rigiditeit optrad, zonder dat tremoren, ataxieën of myoclonieën als ongewenste neveneffecten werden opgemerkt.

Reeds eerder (1965b) doorkliefde Walder op instigatie van Prick het rechter brachium conjunctivum bij een 61-jarige paralyse agi-

tans-patiënt, bij wie de ziekte reeds 10 jaar manifest was. Hij was bijzonder rigide, maar had relatief weinig last van tremoren. Bij deze patiënt werd via een suboccipitale trepanatie het brachium conjunctivum gekliefd. De spiertonus was homolateraal sterk verminderd, terwijl aanvankelijk hier ook de tremor was verdwenen. De derde dag keerde deze evenwel terug, tijdens venapuncties en lucide perioden. Helaas stierf de patiënt op de twaalfde postoperatieve dag onder het beeld van een 'syndrome malin'. Bij postmortaal onderzoek bleek de nucleus dentatus geheel verwoest en het brachium conjunctivum grotendeels gekliefd.

Gilman e.a. (1967a,b, 1968) toonden aan dat het uitvoeren van een cerebellectomie bij de kat, de reactie van de primaire eindigingen op statische rek duidelijk verminderde. Daarentegen trad geen duidelijke verandering op van de reactie op natuurlijke prikkels, anders dan statische rek, zoals b.v. het draaien van de nek. Dit suggereert het bestaan van twee aparte beïnvloedingswegen van de fusimotore neuronen, nl. een systeem dat de afferente reacties op statische rek beïnvloedt en klaarblijkelijk deels afhankelijk is van een intact cerebellum én een systeem dat betrokken is bij snelle veranderingen in het fusimotore apparaat. Het eerste systeem wordt geacht zijn invloed te doen gelden via de statische fusimotore efferenten, het tweede via de dynamische fusimotore zenuwvezels. Hun conclusie luidt, dat het statische fusimotore systeem onder een sterke supraspinale (o.a. cerebellaire) invloed staat. Tot een dergelijke conclusie geraakten Alnaes e.a. (1964) eveneens.

Het is van belang te vermelden, dat Gilman c.s. na bilaterale doorsnijding van het brachium conjunctivum identieke, doch minder uitgesproken effecten waarnemen. Het gunstige resultaat van een brachium conjunctivum-lesie op de rigiditeit bij Parkinsonisme steunt de suggestie dat deze hypertonie samenhangt met een overwegen van statische fusimotore activiteit.

- Tretiakoff (1919) heeft op het frequente samengaan van structurele afwijkingen in de nucleus niger en klinische hypertonie gewezen. Een veranderde nucleus niger is bij paralysis agitans en het postencefalitische Parkinsonisme een vrijwel constante bevinding.

Wagner (1964) stelde bij genarcotiseerde katten vast, dat prikkeling van de nucleus niger een remmend effect op de gamma-activiteit in de voorwortels heeft. Of dit effect bereikt wordt via de nigrospinale, dan wel nigroreticulospinale banen is niet duidelijk. Destructie van de nucleus niger kan daarom mogelijk hypertoniserend werken.

Een andere verklaringsmogelijkheid werd gezocht in het aannemen van een remmende invloed van de nucleus niger op de globus pallidus (o.a. Martin 1959). Bipolaire prikkeling van het pallidum internum bij Parkinson-patiënten verhoogt de plastische weerstand (Jung e.a. 1960, Mundinger e.a. 1963).

Niger-lesies zouden de globus pallidus ontremmen, waardoor het faciliterende effect hiervan op de tonische rekreflex toeneemt (Jung e.a. 1960). Dit te blokkeren kan de zin zijn van een pallidotomie bij extrapyramidale hypertonie (Jung e.a. 1960, Spiegel e.a. 1962, Mundinger e.a. 1963). Theoretisch kan men zich het gunstige effect tot stand gekomen denken via de functionele verandering welke de operatie aanbrengt in een multisynaptisch descenderend systeem, dan wel in een pallidothalamocorticospinaal circuit.

- Elektrische prikkeling van de basale ganglia veroorzaakt in het algemeen een hypertonie van de musculatuur en een arrestreactie. Naar de farmacofysiologische mechanismen die hierbij een rol kunnen spelen, is de laatste jaren een intensief onderzoek ingesteld.

De nucleus caudatus bevat een dicht neuropil en een sterke neuro-nenpopulatie. Histochemisch werden in de nucleus caudatus veel acetylcholine, cholinacetylase en acetylcholinesterase gevonden (Feldberg, e.a. 1948, Hebb e.a. 1956, Krnjević e.a. 1965, 1966, Shute e.a. 1966, 1967, Fahn e.a. 1968). Met de techniek van Falck en Hillarp werd in het neostriatum bovendien een sterke diffuse catecholaminekleuring gevonden. Biochemisch bleek dit dopamine te zijn.

Meerdere experimenten zijn gedaan om een transmissorfunctie van acetylcholine en dopamine in het neostriatum aannemelijk te maken. Direct bleek daarbij ook al dat de technische opzet van de proefopstelling de bevindingen danig kon beïnvloeden.

Bloom e.a. (1965) registreerden de extracellulaire potentialen van individuele neuronen in de kop van de nucleus caudatus bij de kat met behulp van meerkanaalige micropipetelektroden volgens Curtis en Eccles. Bij het invoeren van de elektrode werd bij het niet genarcotiseerde dier spontane continue elektrische activiteit waargenomen. Indien een anesthesie was aangewend, bleek het aantal spontaan zich ontladende neuronen beduidend minder te zijn, terwijl de elektrische activiteit nu bovendien niet continu maar reeksgewijze optrad. Dit narcose-effect werd ook waargenomen door McLennan e.a. (1966), Sedgwick e.a. (1967) en Herz e.a. (1968). Zeer duidelijk treedt het op bij gebruik van barbituraten.

Elektrisch stomme neuronen kunnen tot een continue activiteit

worden gebracht met depolariserende biogene aminen, b.v. dl-homocysteïne (DLH) of glutamaat. Narcose heeft hierop geen invloed. De door DLH geactiveerde caudatusneuronen van genarcotiseerde katten vuurden op elektrische prikkeling van de substantia nigra en de intralaminaire kernformatie. Zij deden dit niet meer zodra de toevoer van dl-homocysteïne werd opgeheven of indien in plaats van narcose een decerebratie was aangewend (Bloom e.a. 1965). McLennan e.a. (1967) zagen eveneens de excitatie van caudatusneuronen door prikkeling van de substantia nigra. Het bleek dat dopamine dit effect blokkeerde, maar fenoxymethylamine niet. Wel vermelden ze dat fenoxymethylamine het dopamine-effect op caudatusneuronen blokkeert, maar niet de invloed van acetylcholine hierop. Ons inziens is dit een argument voor de hypothese dat niet nigrostriataire dopaminerge vezels zijn geprikkeld zoals McLennan denkt, maar cholinerge welke door Shute e.a. (1966) bij de rat werden aangetoond. Het effect van atropine op deze fenomenen werd door hen niet nagegaan. Frigyesi e.a. (1967) menen dat prikkeling van nigrostriataire vezels welke hun oorsprong vinden in de pars reticulata van de nucleus niger, een exciterende invloed op de nucleus caudatus hebben.

Iontoforetische toevoer van acetylcholine bewerkt bij de niet-genarcotiseerde, gedecerebreerde kat in 75% van de onderzochte caudatusneuronen een facilitatie. Daarentegen trad in 8% een inhibitie op (Bloom e.a. 1965). Exciterende, dan wel inhiberende effecten werden ook gevonden door McLennan e.a. (1966) en Herz e.a. (1968), alhoewel de excitatie in een veel geringer percentage optrad (15-20%). Narcose verhindert de spontane facilitatie en bevordert de inhibitie. Narcose heeft geen effect op de spontane inhibitie zelve. Evenmin is dat het geval met betrekking tot de werking van glutamaat of gamma-aminoboterzuur, noradrenaline of dopamine op de neuronen. Opmerkelijk was, dat de caudatusneuronen welke spontaan elektrisch stom bleken, doch actief werden op glutamaat of dl-homocysteïne door acetylcholine werden onderdrukt. Omgekeerd werden spontaan actieve neuronenvan door acetylcholine gefaciliteerd (Bloom e.a. 1965).

Excitatie dan wel inhibitie van caudatusneuronen wordt ook gezien bij prikkeling van de nucleus ventralis anterior thalami hetgeen acetylcholine in de nucleus caudatus vrijmaakt (McLennan e.a. 1966). Zowel het faciliterende als het inhiberende effect wordt door atropine geblokkeerd (McLennan e.a. 1966).

Dopamine en noradrenaline hebben op de spontane en op de door acetylcholine teweeggebrachte excitatie een inhiberende invloed (Bloom e.a. 1965, McLennan e.a. 1967, Herz e.a. 1968).

Diep in de kop van de caudatus gelegen neuronen worden door dopamine én acetylcholine geremd (McLennan e.a. 1966). Het exciterend effect van dopamine op caudatusneuronen (9% volgens McLennan e.a. 1967, 14% volgens Bloom e.a. 1965) werd door Herz e.a. (1968) nauwelijks gezien en niet belangrijk geacht omdat het effect vaak niet gereduceerd kon worden.

De werking van dopamine wordt verhinderd indien men iontoforetisch fenoxylbenzamine toevoert, zodat de cellulaire structuur waarop dopamine aangrijpt tot de alfa-receptoren behoort (McLennan e.a. 1967) of daar minstens een sterke gelijkenis mee vertoont.

Herz e.a. (1966, 1968) onderzochten het effect van prikkeling van de nucleus medialis thalami en de nucleus centralis thalami op de neuronale activiteit van de konijnen-caudatus. Dopamine remde de spontane, de door faciliterende aminozuren en de door synaptische excitatie teweeggebrachte activiteit. Zij stelden een antagonisme vast tussen de werking van glutamaat en dopamine, en een gelijkgerichte werking van gamma-aminoboterzuur, kationische stromen en dopamine. Op grond van dit laatste wordt aannemelijk geacht dat dopamine een hyperpolariserende werking op de celmembraan heeft. De door faciliterende biogene aminen verwekte totale depolarisatie en de gevolgelijke elektrische stilte kan door dopamine worden geantagoneerd (McLennan e.a. 1967, Herz e.a. 1968).

Bipolaire prikkeling van het centre médian remt de caudatusneuronen (McLennan e.a. 1967) en veroorzaakt een toename van dopamine-afgifte in de nucleus caudatus van de kat (McLennan 1964). In het konijn vonden Herz e.a. (1966, 1968) evenwel, dat prikkeling van het centre médian de caudatusneuronen ipsilateraal exciteerde. Behalve dat Herz een andere diersoort gebruikte, verschilden bovendien de technische aspecten van zijn proefopstelling sterk van die van McLennan en Bloom.

De studie van de neuronactiviteit in de nucleus caudatus heeft tot nu toe niet geleid tot eenstemmigheid. Wel kan men stellen dat dopamine hierop een overwegend inhiberende invloed heeft. Dit is het geval zowel op de spontane als op de door depolariserende biogene aminen of synaptische excitatie verwekte neuronale elektrische activiteit.

Acetylcholine antagoneert in een groot percentage der neuronen de dopaminewerking. Dopamine en acetylcholine grijpen klaarblijkelijk aan op van elkaar verschillende receptoren.

- Op grond van corticale ablaties bij apen stelde Marion Hines (1937) dat onderbreking van corticomotoneuronale banen een niet-hypertone

parese tot gevolg had. Sindsdien is dit van meerdere zijden bevestigd (o.a. Kuntz e.a. 1958, Patton e.a. 1960, Bucy e.a. 1964). Bilaterale onderbreking van de pyramidebaan bij apen, veroorzaakte een gestoorde vingermotoriek, terwijl de meer grove bewegingen goed behouden zijn (Patton e.a. 1960, Kuypers 1960, Lawrence e.a. 1968).

De uit de precentrale cortex ontspringende pyramidebaanvezels eindigen op dorsale en laterale interneuronen en laterale motoneuronen, in het bijzonder van de flexoren (Kuypers 1960, Lawrence e.a. 1968). Elektrische prikkeling van de pyramidebaan veroorzaakt een flexor-reflex (Landau 1952, Patton e.a. 1960, Laursen e.a. 1966, Fetz 1968, Clough e.a. 1968). Een hyperfunctie van het spinale flexor-reflex-mechanisme kan daarom door een intacte pyramidebaan gesteund worden.

De uit de postcentrale cortex ontspringende pyramidale vezels eindigen vooral in de dorsomediale delen van de achterhoorn (lamina 4 en 5 van Rexed), deels op de interneuronen, deels ook op de binnenkomende dorsale wortelvezels. Corticale prikkeling van dit deel van de pyramidebaan brengt een depolarisatie teweeg in de Ia-vezels, waardoor de door deze afferente vezels naar het ruggemerg geleide potentialen geblokkeerd worden (Carpenter e.a. 1963, Andersen e.a. 1964d, Fetz 1968) en bijgevolg de peesreflex onderdrukt. De symptomatologie van de lateraalsclerose van Von Strümpell kan door deze bevindingen enigszins verhelderd worden.

Veel corticale neuronen, welke axonen afgeven aan de pyramidebaan, worden door Ia-afferente impulsen geactiveerd (Swett e.a. 1967). Sommige bovendien door andere invloeden.

Transsectie van de pyramidebaan verbetert de rigiditeit niet (I.S. Cooper 1961). Het gunstige effect dat een pallidotomie of thalamotomie op de rigiditeit hebben, wordt dan ook zeer waarschijnlijk niet bewerkt door een lokale pyramidebaanlesie. Daarbij komt nog dat de corticomotoneuronale axonen bij een juiste stereotactische lokalisatie in het pallidum of de nucleus ventralis lateralis thalami (pars anterior) niet snel getroffen zullen worden, daar deze immers in het achterste 1/3 deel van het crus posterius capsulae internaе gelegen zijn (Bertrand e.a. 1965, Hassler e.a. 1965, Smith 1967). Bovendien treedt na de stereotactische operatie geen hyperreflexie op, wel echter vaak een evidente postoperatieve verbetering van de solitaire vingerbewegingen.

Is gamma-activiteit een starter van alfa-motoneuronen?

Granit e.a. (1952) en Eldred e.a. (1953) menen, dat de gamma-activiteit beschouwd kan worden als de starter van de alfa-motoneuronen.

Stimulering van het mesencefale reticulair gebied deed de fusimotore achtergrondsactiviteit toenemen en bracht daarna de alfa-motoneuronen tot ontlading. Na de-afferentieatie zagen zij de alfa-ontladingen niet meer (Granit e.a. 1952, Eldred e.a. 1953).

Maar de alfa-motoneuronen kunnen ook zonder de hulp van de perifere gammalus geactiveerd worden. Koeze (1968a,b) stelde vast dat bij hoogfrequente anodale prikkeling van de motorische cortex van de baviaan het gamma-motoneuron geen lagere drempel heeft dan het alfa-motoneuron en de gamma-activiteit veelal niet aan de alfa-ontlading voorafgaat. Behalve dat hij hieruit argumenten put voor een aparte centrale beïnvloeding van alfa- en gamma-motoneuronen, meent hij ook dat dit de noodzakelijkheid van continue activiteit in de perifere gammalus voor het starten van de motorische voorhoorncellen ontkent.

In de kliniek had men hiervoor reeds lange tijd argumenten. Doorsnijding van de achterwortels bij aap en mens roept in de betreffende extremiteit ataxie, dysmetrie en coördinatiestoornissen op, maar geen echte paralyse. De extremiteit neemt een flexiehouding aan, vooral in de armen, d.w.z. er resteert een zekere mate van tonus (Förster 1936, Nathan e.a. 1960).

Nog duidelijker komt de mogelijkheid van behoud van tonus na de-afferentieatie naar voren bij de anemisch gedecerebreerde katten. Achterworteldoorsnijding vermindert de hypertonie hierbij niet. Ook in de humane pathologie zijn dergelijke gevallen bekend. Zo beschrijft Rushworth (1960) een 31-jarige patiënt met een arteria vertebralis-trombose, bij wie door applicatie van 10 ml 1% procaine rond de nervus ischiadicus de passieve weerstand onverminderd bleef bestaan.

Met betrekking tot de activering van de alfa-motoneuronen moet men daarom besluiten tot facilitatie via een directe centrale en indirecte perifere route: de zogenaamde alfa- respectievelijk gamma-route. Wanneer Jung en Hassler (1960), Pateisky (1964) en Tschabitscher e.a. (1964) bij paralysis agitans een hyperactiviteit van de tonische alfa-motoneuronen aannemen, mag dat o.i. slechts als zij daarbij ook aan de perifere gammalus een grote betekenis toekennen. De bereikte resultaten met betrekking tot een vermindering van de rigiditeit door chemische blokkade der voorwortels, doorsnijding van de achterwortels of ischemische denervatie (Lance e.a. 1963) zijn onbetwistbaar.

Wel is het zo dat corticomotoneuronale en Ia-afferente impulsen op de motorische voorhoorncellen elkaar versterken (Clough e.a. 1968). Veel alfa-motoneuronen krijgen een sterke heteronieme excitatie vanuit een groot receptorveld, hetgeen onwaarschijnlijk maakt dat snelle,

complexe en precieze bewegingen volledig en alleen via de perifere gammalus tot stand komen. Voor de initiatie van een dergelijke beweging is het corticomotoneuronale systeem geschikter. Een co-activatie van het gamma-systeem evenwel kan de pyramidebaan-activiteit op de voorhoorncel steunen (Matthews 1964, Clough e.a. 1968).

Conclusie

Alhoewel bekend is, dat van supraspinale structuren inhiberende dan wel faciliterende invloeden op de myotatische reflex kunnen uitgaan, is het exacte nervale mechanisme dat ten grondslag ligt aan de rigiditeit van de paralysis agitans-zieke niet bekend. Verklaringswijzen van de rigiditeit steunen grotendeels nog op hypothesen, gevormd naar aanleiding van experimentele bevindingen bij proefdieren en klinische ervaringen.

Het wordt door ons zeer waarschijnlijk geacht dat de rigiditeit deels het gevolg is van een hyperfunctie van het statische gamma-systeem. Wellicht is ook de dynamische component hyperactief.

Vanuit de formatio reticularis mesencephali en de motorische cortex kunnen statische en dynamische gamma-motoneuronen afzonderlijk geactiveerd worden (Appelberg e.a. 1965, 1967, Koeze 1968a,b). Hoe de dominantie van het statische fusimotore systeem tot stand komt, is niet bekend. Jung e.a. (1960) stellen de uitval van striatonigrospinale invloeden verantwoordelijk voor de rigor. Mogelijk krijgen daardoor bepaalde reticulaire en corticale invloeden op de perifere reflexboog de overhand.

Stereotactische ingrepen op het pallidum internum, de nucleus ventralis oralis anterior en het centre médian hebben een gunstige invloed op de rigiditeit. In de drie genoemde structuren komen cerebellaire impulsen binnen. Cerebellum- en brachium conjunctivum-lesies verminderen de tonus homolateraal. Operaties op het pallidum of de nucleus ventralis oralis anterior thalami evenwel hebben een betere invloed op de rigiditeit dan operaties in de nucleus ventralis oralis posterior. Op grond van deze overwegingen menen wij dan ook dat de zin van de pallidale of thalamische ingrepen waarschijnlijk niet gelegen is in het onderbreken van cerebellothalamocorticale invloeden.

De vooruitgeschoven positie van de intralaminare kernformatie als deel van de formatio reticularis, en de ruime interrelaties met de thalamuskernen, de basale ganglia en de hypothalamus verdient bijzondere aandacht. Het centre médian projecteert voor een niet onbelangrijk deel via het neostriatum en de globus pallidus op het mesencefale tegmentum terug. De vezels zouden daarbij de nucleus ven-

tralis oralis anterior doorkruisen (Hassler 1959). Dit doorkruisen van het laterale thalamusareaal door vezels uit de intralaminaire structuur wordt door Massion e.a. (1965a,b) en Weinberger e.a. (1965) op grond van fysiologische proeven eveneens waarschijnlijk geacht. Indirecte steun voor deze opvatting wordt geput uit de bevinding van Adams e.a. (1965), dat de rigiditeit in een ongeveer gelijk percentage verbetert na coagulatie van het centre médian, de nucleus ventralis oralis anterior of het pallidum. Herz e.a. (1966) zagen bij wakkere konijnen activering van caudatusneuronen door prikkeling van het centre médian. Deze activiteit kon gedempt worden door dopamine, wat bij Parkinson-patiënten waarschijnlijk niet gebeurt, of in deficiënte mate. Bowsher e.a. (1968) toonden aan bij katten dat het centre médian spinale achterwortel-invloeden ontvangt via de nucleus gigantocellularis van de medulla oblongata.

Zonder exact geïnformeerd te zijn over de fysiologische mechanismen welke eraan ten grondslag liggen, bewijst de kliniek overduidelijk dat affecten en emoties een sterke invloed op de tonus hebben. De ruime interrelaties die het centre médian heeft met die structuren welke de anatomofysiologische basis vormen van stemmingen, affecten en emoties enerzijds en de meer caudale formatio reticularis anderzijds, stempelt het centre médian tot een associatiekern die via de basale ganglia terugkoppelt op het tegmentum. Het lijkt ons niet onmogelijk dat de gebruikelijke stereotactische operaties de terugkoppeling van het centre médian op de formatio reticularis verhinderen, en bijgevolg is een hypertonus zinloos.

DE TREMOR

Op zoek naar het anatomo-fysiologische correlaat

Nucleus niger

Sinds Block en Marinesco in 1894 (gecit. Gijbels 1962) in het cerebrum van een hemiparkinson-lijder een tuberkel vaststelden in de contra-laterale nucleus niger, wordt een lesie in dit gebied vaak verantwoordelijk gesteld voor het optreden van het Parkinson-syndroom. Bevindingen bij postencefalitische Parkinsonisten steunen deze opvatting. Kenmerkend is een verlies van pigment.

Hardy e.a. (1957) beschreven een man, die in zijn jeugd een koortsende ziekte had, waarna zich een hemiparkinsonisme rechts ontwikkelde. Bij postmortaal onderzoek bleek de linker nucleus niger door-

zaaid met door gliaweefsel en ependymcellen begrensde holten.

In geen van de hier geciteerde gevallen evenwel was de nucleus niger solitair geïsoleerd. Bij alle vindt men eveneens minstens afwijkingen in de ventrale delen van het tegmentum mesencephali.

Alhoewel afwijkingen van de nucleus niger in een belangrijk percentage blijken te correleren met het parkinsonistisch symptomencomplex, is dit geenszins altijd het geval. Zo beschreef Gijbels (1962) een 56-jarige patiënte met een meningeoom van de middelste schedelgroeve links bij wie zich in korte tijd een hemiparkinsonisme rechts ontwikkeld had. De nuclei nigri bleken bij microscopisch onderzoek niet afwijkend, hetgeen evenwel niet behoeft te impliceren, dat de functie ook ongestoord is.

Dat de tremor geen obligaat gevolg is van een nigerlesie doch pas tot ontwikkeling kan komen dank zij de aanwezigheid van supramesencefale structuren, wordt gesuggereerd door de bevindingen bij de anencefaal die Gamper (1923) beschreef. Bij dit kind ontbraken alle structuren rostraal van het mesencefalon, terwijl eveneens de nuclei nigri afwezig bleken te zijn en de nuclei subthalamici rudimentair. Een andere mogelijkheid is, dat de ontwikkeling van het syndroom langere tijd nodig heeft dan het kind leefde (3 maanden).

Nucleus caudatus

Houdingstremor in rust kan volgens Hassler (1939, gecit. Jung en Hassler 1960) samengaan met perivasculaire foci (*état précipité*) in de contralaterale nucleus caudatus. Ook hier is geen sprake van een eenduidig verband. Immers, tumoren in het gebied van het neostriatum of bloedingen hebben lang niet altijd een kenmerkende symptomatologie (Baker 1962). Carrea e.a. (1955) zagen bij een echinococcus-cyste in de caudatus van een aap geen enkele klinische afwijking. Exstirpatie van de nucleus caudatus bracht geen verandering in het Parkinsonsyndroom (Meyers 1951, gecit. Jung e.a. 1960). Het is mogelijk, dat de uitgebreidheid en de aard van de afwijkingen een rol spelen.

Globus pallidus

De mening van Förster dat een afwijking in de globus pallidus verantwoordelijk is voor de tremor en rigiditeit wordt door het klinisch resultaat van een pallidotomie gelogenstraft. Wel blijken prikkelingen in het pallidum een faciliterend of inhiberend effect te hebben op de reeds bestaande tremor (Spiegel e.a. 1962, Munding e.a. 1963). Dezelfde ingreep bij niet-motorisch gestoorden riep geen tremor op, ook niet als de spontane elektrische activiteit pathologisch was (Spiegel

e.a. 1962).

Afwijkingen in het pallidum externum lijken eerder frequent samen te gaan met choreo-athetoïde bewegingen (Fischer 1911, Van Bogaert 1946, Vanderhaegen e.a. 1967) dan met Parkinsonisme.

Brachium conjunctivum

Reeds rond de eeuwwisseling werd het vermoeden geuit, dat de choreatische dyskinesie al of niet gecombineerd met een parkinsonoïde tremor correleerde met structurele veranderingen in het ascenderende cerebellofugale vezelsysteem. Experimentele onderzoeken op apen lijken steun te bieden aan deze opvatting (Walker e.a. 1937, Mettler 1955, Carrea e.a. 1955, Carpenter 1959, Carpenter e.a. 1962). Carrea en Mettler zagen een houdingstremor optreden bij apen, nadat ze een lesie hadden aangebracht in de nucleus dentatus of de ventrale component van het brachium conjunctivum. Deze rust- en houdingstremor verdween zodra een doelgerichte beweging werd uitgevoerd. Zij beschouwden de tremor als een cerebellair uitvalsverschijnsel, dat overigens door neostriataire of frontale cortex-lesies bilateraal versterkt kan worden. Opmerkelijk zijn de bevindingen bij aap 2018, waarbij een lesie in het veld H van Forel een tremor veroorzaakte. De laatste jaren wordt dit gebied juist tot doelpunt bij de campotomie of subthalamotomie (Spiegel 1965, Munding 1965, Houdart e.a. 1965, 1966). Het succes hiervan is niet beter dan bij de gebruikelijke ingrepen, soms zelfs slechter. De mening van Dor (1962), dat voor het ontstaan van een Parkinson-tremor een intact cerebellofugaal systeem voorhanden dient te zijn, lijkt niet houdbaar. Bloedige doorsnijding van het brachium conjunctivum verergert de Parkinson-tremor (Cooper 1966). Reeds eerder maakten wij melding van de door Prick en Walder uitgevoerde brachium conjunctivum-doorsnijding. De 'Tremorbereitschaft' werd hierdoor niet tot verdwijning gebracht. Petersen e.a. (1949) zagen bij het apen-experiment PA8 een houdingstremor optreden ondanks vasculaire degeneratie van het brachium conjunctivum. De cerebellaire kernen en de mediale delen van de schors waren eveneens gedestruëerd. Wycis e.a. (1957) zagen de door prikkeling van het mesencefale tegmentum van de kat opgeroepen tremor evenmin verdwijnen na een brachium conjunctivum-lesie.

Een gedeelte van de cerebellofugale vezels, met name het ventrale compartiment, is gelederd bij de experimenten van Ward e.a. (1948), Petersen e.a. (1949), Carpenter e.a. (1959), Poirier (1960, 1965, 1966) en Gijbels (1962). Hierop zullen we nu ingaan.

Ventromediale tegmentum

De genoemde auteurs brachten bij apen een lesie aan in het ventromediale tegmentum mesencephali. Het gekwetste gebied omvat een gedeelte van de formatio reticularis, cerebellofugale vezels, nigrostriataire vezels en soms het mediale gedeelte van de pars compacta substantiae nigrae. Bij ongeveer één derde van de aldus behandelde dieren treedt een rust- of houdingstremor op (Gijbels 1962). De tremor heeft echter zelden de karakteristieke frequentie van de paralytic agitans-lijdens, anderzijds ziet men doorgaans niet het zo typische pilendraaien.

Volgens Poirier is de gecombineerde onderbreking van de rubro-tegmentospinale baan en nigrostriataire vezels voor het fenomeen verantwoordelijk. Harmaline zou de dopaminerge nigrostriataire vezels functioneel blokkeren. Het kan daarom een lesie in het rubro-tegmentospinale systeem completeren en een tremor oproepen. Vraag blijft of niet het verhoogde serotoninegehalte hetzelfde kan doen. In 1968 publiceerden Poirier e.a. een studie, waarin ze aantoonde dat meerdere opeenvolgende harmaline-injecties het serotoninegehalte verhogen, noradrenaline niet beïnvloeden en dopamine verminderen in het neostriatum. Zij menen dit te moeten wijten aan de blokkering van de overgang L-dopa naar dopamine.

Ganes e.a. (1966) zagen bij katten geen tremor optreden ondanks het feit, dat bij histologisch onderzoek de gevormde lesies identiek bleken aan de door Poirier bij apen aangebrachte. Mogelijk speelt soortspecifiteit hierbij een rol.

Bijna gelijktijdig en onafhankelijk van elkaar veroorzaakten Folkerts e.a. (1953) bij katten en Jenkner e.a. (1953) bij apen een extremitetentremor door elektrische prikkeling van de caudale mesencefale en rostrale pontiene formatio reticularis. Wycis e.a. (1957) bevestigden dit bij katten. Folkerts geeft als tremorfrequentie op 3,2 - 30 en Jenkner 15 - 25 cycli per seconde. Alhoewel het opgeroepen fenomeen slechts een zeer summiere gelijkenis met de tremor van paralytic agitans-patiënten heeft, menen beide groepen onderzoekers toch het grondprincipe van de Parkinsontremor te hebben blootgelegd. Dit op grond van de goede tremordempende werking van anti-acetylcholine-medicatie, de overeenkomst tussen het elektromyogram van hun proefdieren en dat bij lijdens aan Parkinsonisme en de vergelijkbare reactie van beide op elektrische prikkeling van het pallidum en de nucleus ventralis lateralis thalami. De aldus opgewekte tremor verdwijnt niet bij dieren, waarbij een lesie werd aangebracht in het periaqueductale grijs, de lemnisci mediales, de tractus spinothalamicus, fasciculus longitudi-

nalis medialis, brachium conjunctivum, het pallidum of de frontale cortex (Folkerts e.a. 1953, Wycis e.a. 1957). Het ineffectief zijn van de laatste twee ingrepen ontkent niet, dat de formatio reticularis ook bij de paralyse agitans-patiënten een functie kan vervullen in een nerveel tremorogeen mechanisme. De Parkinson-tremor is juist gebonden aan de luciditeit van het bewustzijn.

Men zou de bovengenoemde coagulatie en prikkelingsproeven kunnen rijmen door de hypothese te aanvaarden, dat als gevolg van de lesies de caudale formatio reticularis ontremd wordt óf gevoeliger is geworden voor acetylcholine (Jenkner e.a. 1953, Spiegel e.a. 1962).

Resumerend kan gesteld worden, dat het nervele technische aspect van de tremor gezocht wordt in een gestoord functioneren door:

- een afwijkende nucleus niger of diens efferente vezels,
- een afwijkend cerebellofugaal systeem,
- balansverschuivingen binnen de formatio reticularis.

De genoemde drie structuren spelen een rol bij de tonusregulering. Tonus en tremor staan met elkaar in een zeker verband. Jouffroy (1955) Kaada (1963), Lance e.a. (1963), Buchthal e.a. (1965), I. Cooper (1966a,b) zagen bij spierarbeid de 'burst'-frequentie in het elektromyogram stijgen. Tonus en tremor nemen ook toe tijdens het uitvoeren van de manoeuvre van Jendrassik, hetgeen we zelf vaak konden vaststellen (Schaltenbrand e.a. 1959, Cooper 1966, Aranda e.a. 1966).

Chemische blokkade van de perifere gamma-vezels heft de tremor niet op (Walshe 1924, Rushworth 1960, Liversedge e.a. 1960). Evenmin biedt achterworteldoorsnijding verbetering, alhoewel de frequentie wat kan verminderen. Een totale de-afferentie is evenwel nooit uitgevoerd. Het niet verdwijnen van de tremor bij genoemde ingrepen doet denken aan de resistentie van de clonus bij alfa-katten onder dezelfde ingreep. Een servo-instabiliteit van de perifere reflexboog lijkt voor de Parkinson-tremor niet verantwoordelijk te zijn. Dat de tremor de zichtbare uitdrukking is van een ritmische activiteit van de alfa-voorhoorncellen, zoals Jung reeds suggereerde, hoeft niet te impliceren dat dit een automatisme is, daar de motorische voorhoorn cel behalve door segmentale input ook op andere wijze synaptisch geactiveerd kan worden.

Cortico-subcortico-thalamo-cortex circuit

Carpenter (gecit. Van Manen 1967) toonde aan, dat de bij apen opgewekte cerebellaire rusttremor tot verdwijning kon worden gebracht door het aanbrengen van een secundaire lesie in de contralaterale

corticospinale baan, de nucleus ventralis lateralis thalami en/of het centre médian. Hij werd verminderd door een lesie in de globus pallidus, of incomplete destructies van de ventrolaterale thalamuskern. Géén invloed werd opgemerkt van een kwetsing van de nucleus ventralis anterior thalami, de nucleus anterior thalami, de nucleus dorso-medialis thalami, de nucleus caudatus, spinale descenderende extrapyramidale systemen (vestibulospinale, reticulospinale, rubrospinale banen), achterwortels en achterstrengen. Dit komt overeen met de ervaringen bij Parkinson-tremoren.

Een cortico-pallido-thalamo-cortex circuit lijkt daarom voorwaarde voor de instandhouding van een cerebellaire tremor. Hetzelfde geldt voor de Parkinson-tremor. Dit is waarschijnlijk ook de reden waarom bij de door Gamper (1923) en Monnier e.a. (1953) beschreven anencefalen geen tremor werd gezien, ondanks het feit dat het eerste kind de nucleus niger miste en het tweede de nucleus ruber. De vraag dient gesteld te worden, of het genoemde supramesencefale circuit als een tremorogeen gebied beschouwd moet worden.

Tremorogeen mechanisme

In het ventrobasale kerncomplex van de thalamus kan ritmische elektrische activiteit worden afgeleid (Andersen e.a. 1964a,c, Bertrand e.a. 1965, Massion e.a. 1965a,b, Andersson e.a. 1966). De frequentie hangt af van de aard en de diepte van de narcose. Positieve en negatieve veldpotentialen volgen elkaar op. Hierop worden ritmisch actiepotentialen van de thalamische cellen gesuperponeerd.

Andersen e.a. (1964a,b,c) en Andersson e.a. (1966) onderzochten de activiteit in de nucleus ventralis posterior lateralis van de kat en Massion e.a. (1965a,b) deze, plus het centre médian en de nucleus ventralis lateralis thalami. Bertrand e.a. (1965) leidden de thalamische activiteit af in de nucleus ventralis lateralis bij voor stereotaxie geselecteerde patiënten.

Een solitaire prikkel op perifere zenuwen, huid, spieren of cortex toegediend veroorzaakt op thalamusniveau ritmische ontladingen. Bij ritmische stimulering van perifere zenuwen volgt de thalamus tot bij een zekere frequentie nauwkeurig. Hetzelfde geldt voor prikkeling van de sensorimotore cortex.

Volgens Oscarssen e.a. (1963) bereiken Ia-afferente impulsen de nucleus ventralis lateralis posterior. Groep I-afferente invloeden convergeren naar het dorso-mediale gebied en rostrale tweederde deel van de nucleus ventralis lateralis posterior (Andersen e.a. 1964c, Andersson e.a. 1966). Groep II-afferente invloeden eindigden volgens hen

in een gebied dorsaal hiervan en voor een belangrijk deel ook in de nucleus ventralis lateralis thalami (Massion e.a. 1965, Andersson e.a. 1966). Cutane en spierinvloeden kunnen op eenzelfde cel convergeren. Massion e.a. ontkennen een Ia-beïnvloeding van de neuronen in de nucleus ventralis lateralis thalami. Perifere prikkeling resulteert niet meer in elektrische activiteit in de ventralis lateralis thalami, indien in het ruggemerg een homolaterale lesie wordt aangebracht in het dorsale deel van de laterale funiculus (tractus spinocerebellaris dorsalis et ventralis) of in het heterolaterale ventrale quadrant van het ruggemerg, met name tractus spinothalamicus en tractus spinocervicothalamicus (Massion e.a. 1965b). Ook Jansen e.a. (1966) menen, dat Ia-afferente invloeden via de tractus spinocerebellaris dorsalis opstijgen. Oscarson e.a. (1963) menen, dat de centrale geleiding verloopt via de achterstrengen en de lemniscus medialis.

Perifere prikkeling met een frequentie hoger dan 5 of 6 per seconde hebben in de nucleus ventralis lateralis thalami en het centre médian geen afzonderlijke repercuussies meer, wel echter nog in de nucleus ventralis lateralis posterior (Andersen e.a. 1964, Massion e.a. 1965b, Andersson e.a. 1966). Het cerebellum en de neocortex is voor het verkrijgen van een respons in de thalamus niet noodzakelijk (Massion e.a. 1965). De ritmische activiteit lijkt een intrinsiek thalamisch proces te zijn.

De ritmische activiteit in het ventrobasale thalamuscomplex treedt spontaan op in het centre médian, de nucleus ventralis lateralis thalami, de nucleus ventralis lateralis posterior thalami en de nucleus ventralis anterior thalami. Deze activiteit kan synchroon verlopen met experimentele en pathologische tremoren (Massion e.a. 1965, Bertrand e.a. 1965). In een aantal neuronen blijft die activiteit bestaan bij afwezigheid van tremoren of passieve bewegingen, andere neuronen stoppen met vuren indien de tremor wegvalt. Deze zouden als een soort pacemaker voor de tremor kunnen fungeren (Bertrand e.a. 1965).

Tremorsynchrone activiteit in de sensorimotore cortex werd aangetoond door Cordeau e.a. (1960) en Gijbels (1962). De laatste auteur acht deze gegevens een steun voor de hypothese dat de uiteindelijke drijfveer van de tremor in de thalamus gelegen is en tot stand komt via de pyramidale projectiesystemen.

Deze hypothese maakt enkele eigenaardigheden van de tremor bij de therapie duidelijker. Het is een feit, dat de rigiditeit beter op stereotactische operaties reageert dan de tremor. Voor een succesvolle operatieve beïnvloeding van de tremor dienen de lesies aangebracht te worden in de nucleus ventralis oralis posterior, zover mogelijk

caudaal. Doch ook bij een dergelijke lesie resteert nog een groot gebied in het ventrobasale thalamuscomplex waar ritmische activiteit voorkomt.

Massion e.a. (1965) toonden aan, dat volledige cerebellectomie de ritmische activiteit in de thalamus niet kon onderdrukken. Wel werd de frequentie wat minder en het voltage wat lager. Cerebellum- en brachium conjunctivum-lesies hebben een disfacilitatie van het tremorogeen mechanisme ten gevolge, maar geen volledige inhibitie.

Een ander punt verdient nog de aandacht. De huidige antiparkinsonmiddelen hebben alle een beter effect op de rigiditeit dan op de tremor. Alle gebruikte middelen hebben een centraal cholinolytische werking. Nu toonden Andersen e.a. (1964b) aan, dat de thalamuscellen geëxciteerd werden door acetylcholine. Nader farmacofysiologische onderzoeken wezen uit, dat de cholinoceptieve receptoren van de ventrobasale thalamuscellen minder muscarine-achtig waren dan de neuronen in de neocortex en minder nicotine-achtig dan Renshawcellen. Zij hielden dus wat hun cholinoceptieve karakteristiek betreft het midden tussen corticale neuronen en Renshawcellen. Maar alhoewel dihydro- β -erythroidine en atropine een sterk dempend effect hebben op de thalamusneuron-activiteit, konden deze stoffen niet het optreden van ritmische potentialen verhinderen. Het feit dat cholinolytica de ritmische reacties van de ventrobasale thalamusneuronen niet kunnen onderdrukken, evenmin als de zichtbare tremoren, steunt de onderstelling dat beide iets met elkaar te maken hebben. Bovendien suggereren deze bevindingen dat de tremor niet via cholinoceptieve receptoren wordt geïnduceerd.

Alhoewel het aantrekkelijk lijkt de ritmische activiteit in het ventrobasale thalamuscomplex, de sensorimotore cortex en de pyramidale projectiesystemen in verband te brengen met de Parkinson-tremor, hebben meerdere onderzoekers erop gewezen, dat unipolaire afleidingen met macro- en micro-elektroden in het pallidum, de ventrale laterale thalamuskern en de sensorimotorische cortex nauwelijks of helemaal geen relatie hadden met het perifere tremorritme. Evenmin is dat het geval met de geregistreerde frequentie in het elektroencefalogram (Spiegel e.a. 1962, Alberts e.a. 1965, Umbach e.a. 1965). Intussen is het zeker dat onderbreking van de pyramidale projectiesystemen de tremor opheft.

Het effect van een operatief ingrijpen op de ventrolaterale thalamuskern zou samen kunnen hangen met de onderbreking van pallidothalamische, cerebello-rubro-thalamocorticale, centre médian-striataire of sensoriële cortex-afferenten. Ook reticulothalamische verbindingen kunnen door een gelijke lesie onderbroken worden. Welke afferente

structuur beschouwd moet worden als wezenlijke conditie voor het bestaan van een Parkinson-tremor, is niet bekend.

Conclusie

Hypokinesie is een specifiek patroon dat voor kan komen bij b.v. de ziekte van Parkinson, frontale aandoeningen, diencefale aandoeningen, limbische stoornissen etc. De hypokinesie in het kader van de ziekte van Parkinson wordt gecorreleerd met tekort aan catecholamine, met name in het neostriatum. In psychisch opzicht gaat het gepaard met een 'Mangel an Antrieb'.

De rigiditeit lijkt deels het gevolg te zijn van een hyperactief, statisch fusimotore systeem.

De technische fundering van de Parkinson-tremor kan gegeven zijn in een ritmische activering van het thalamo-corticospinale systeem.

HOOFDSTUK V

FARMACOLOGISCHE EN BIOCHEMISCHE ASPECTEN VAN DE ZIEKTE VAN PARKINSON

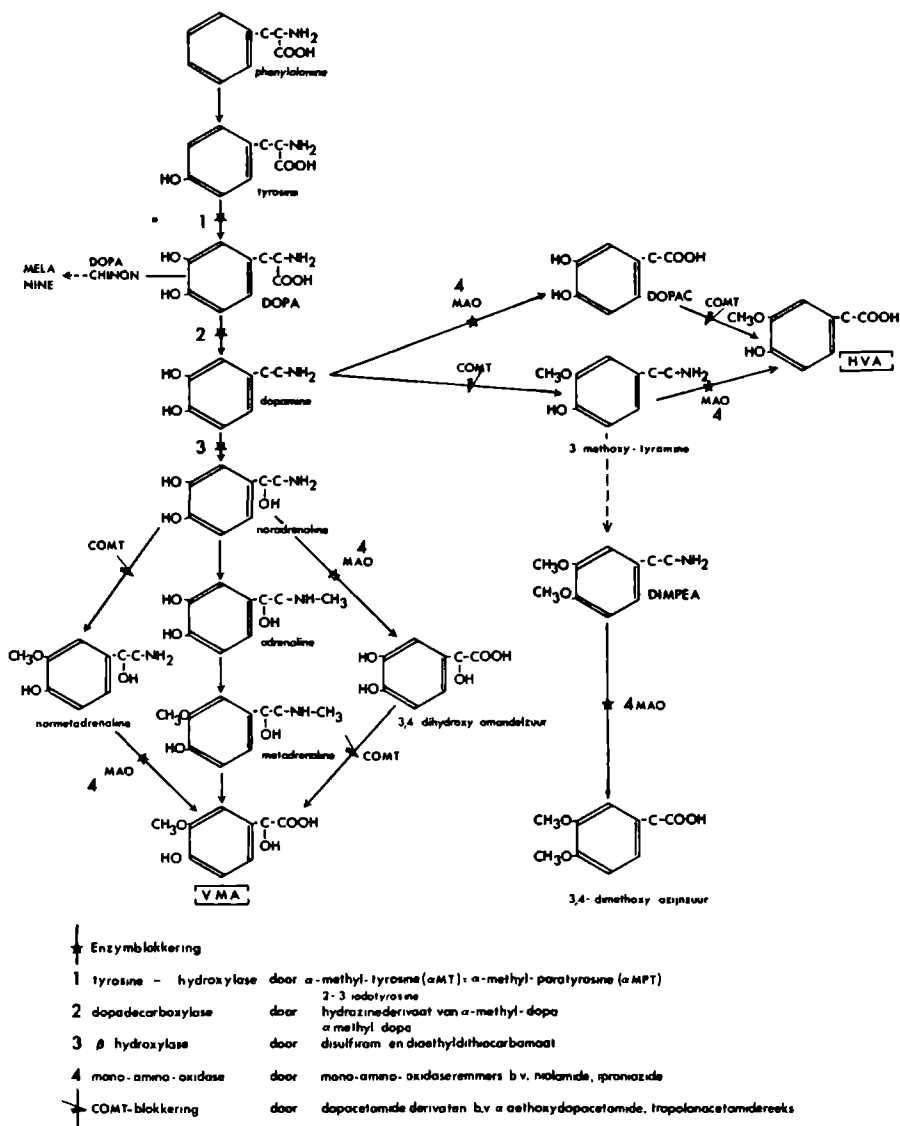
INLEIDING

In het kader van de fysiologische beschouwingen over het extrapyramidale systeem werd gewag gemaakt van de bevindingen van Poirier en Sourkes, dat bij lesies in het ventromediale mesencefalon een dopamine-vermindering optrad in het homolaterale neostriatum.

Bertler en Rosengren (1959) en Sano e.a. (1959) toonden aan, dat normalerwijze dopamine (3-hydroxytyramine = 3,4-dihydroxyphenylethylamine) in een hoge concentratie aanwezig is in de nucleus caudatus, het putamen, de globus pallidus en de nucleus niger. Bovendien komt dopamine voor in de thalamus dorsalis, de hypothalamus en in de nucleus ruber. Noradrenaline wordt vooral aangetroffen in de hypothalamus en de formatio reticularis, in mindere mate ook in het striatum. Volgens Sano e.a. (1959) is dihydroxyphenylalanine (dopa) in ongeveer gelijke mate in de genoemde structuren aantoonbaar. Dit werd bevestigd door Barbeau (1962), Bernheimer e.a. (1963) en Carlsson (1964).

De verschillen in lokalisatie van dopamine en noradrenaline deed vermoeden, dat dopamine, behalve een precursor te zijn van noradrenaline, mogelijk zelf een neurotransmitterfunctie had in de basale ganglia.

In 1960 werd ongeveer tegelijkertijd en onafhankelijk van elkaar door Canadese en Oostenrijkse onderzoekers op dopamine-stoornissen bij postencefalitische en genuine Parkinsonisten gewezen. Barbeau e.a. (1960, 1961) stelden in de 24-uurs urine van deze patiënten een verlaagd gehalte dopamine vast, terwijl Ehringer en Hornykiewicz (1960) dit voor het cerebrum aantoonde. Ook noradrenaline en serotonine bleken in de hersenen verminderd te zijn (Ehringer e.a. 1960, Bernheimer e.a. 1961, Birkmayer 1964, Carlsson 1964). Een tekort aan dopamine in de urine wordt ontkend door O'Reilly e.a. (1965) bij een groep van zes, vooral door tremoren gekenmerkte, postencefalitische Parkinsonisten.



Figuur 4

Het belangrijkste afbraakproduct van dopamine, het 3-methoxy-4-hydroxyphenyl-azijnzuur (homovanillinezuur = HVA) is in de urine in normale of verlaagde hoeveelheden aanwezig (Barbeau 1962, Greer e.a. 1963).

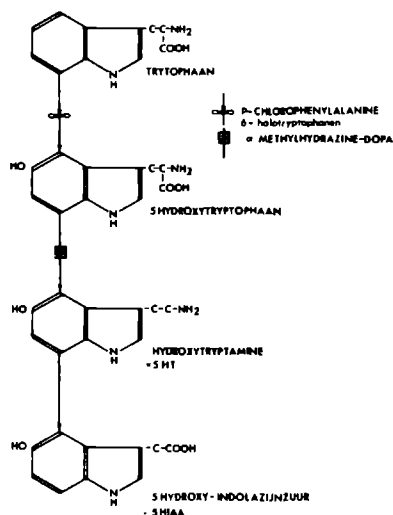
Bernheimer e.a. (1964, 1965) en Carlsson (1964) stelden een duidelijke

lijk tekort aan HVA in het neostriatum, de nucleus niger en de globus pallidus vast bij patiënten lijdende aan het syndroom van Parkinson. Ook in de liquores werd met de spectrofotofluorimetrische methode een verlaagde hoeveelheid HVA én 5-hydroxyindolazijnzuur (5HIAA) aangetoond (Johansson e.a. 1967). Deze bevindingen evenwel bleken niet specifiek te zijn voor het Parkinsonisme.

Noradrenaline en adrenaline worden in normale hoeveelheden met de urine uitgescheiden (Barbeau e.a. 1965, Westlake e.a. 1966). Het noradrenalinemetabolisme is ongestoord, hetgeen Nashold e.a. (1963) met radioactief gemerkt DL-noradrenaline-2-C¹⁴ aantoonde.

In 1961 stelden Barbeau e.a. een tekort aan 5HIAA in de urine van de patiënten vast, terwijl Bernheimer e.a. (1961) tot dezelfde bevinding kwamen wat betreft het cerebrum. In 1965 vermeldde Barbeau e.a. normale 5HIAA-waarden in de urine van een patiëntengroep. Normale bevindingen werden ook gemeld door O'Reilly e.a. (1965) en Resnick e.a. (1962).

Het tekort aan bepaalde catecholaminen (dopamine, noradrenaline en adrenaline) in het hersenweefsel van Parkinsonisten en het tekort aan dopamine in de urine, gecombineerd met de onderstelde transmissorfunctie van dopamine maakte het aannemelijk, dat een dopamine-deficiëntie in een correlatief verband zou kunnen staan met een gedeelte van de Parkinson-symptomen.



Figuur 5

L-DOPA EN DE ZIEKTE VAN PARKINSON

Injectie of oraal gebruik van reserpine heeft bij mens en dier een catecholaminedepletie ten gevolge en gaat, indien voldoende hoog gedoseerd, gepaard met een hypokinetisch-rigide syndroom. Anderzijds bleek L-dopa een goed motorisch effect te hebben bij postencefalitische Parkinsonisten en paralysis agitans-zieken (Birkmayer e.a. 1961, 1962, Barbeau e.a. 1962, Carlsson 1964, Birkmayer 1964, 1967, Umbach 1966). L-dopa kan intraveneus en oraal (Cotzias e.a. 1967) worden toegediend. Het effect kan worden versterkt door gecombineerd gebruik met mono-amino-oxidase-remmers, waardoor de afbraak van dopamine in de cel wordt geremd en meer dopamine de receptor kan bereiken. Niet iedereen zag bevredigende resultaten (Fehling 1966, Van Praag 1967).

Een selectief extracerebraal werkende dopadecarboxylase-remmer kan de hoeveelheid L-dopa in cerebro aanmerkelijk doen stijgen en bijgevolg een grote produktie van dopamine aldaar mogelijk maken. Een dergelijke perifeer werkende dopadecarboxylase-remmer is het Ro4-4602 (N^1 -(DL-seryl)- N^2 -(2,3,4-trihydroxybenzyl)hydrazine) (Bartholini e.a. 1968).

Wij gaven aan acht paralysis agitans-patiënten 75 - 150 mg L-dopa, toegediend via een infuus (300 ml fysiologisch zout). De infusie duurde 30 minuten. Gedurende 3 tot 7 dagen voorafgaande aan en tijdens de behandelingsdagen werd hun driemaal daags 10 mg isocarboxazide (Marplan®) verstrekt. De dopa-infusen werden op drie achtereenvolgende dagen gegeven.

Vier patiënten bemerkten geen verbetering. Ook door ons werden geen verbeterde motorische prestaties waargenomen. De rigiditeit leek niet verminderd. Op de tremoren had de behandeling evenmin effect. Twee patiënten achtten zich motorisch 'losser', doch klinisch werden geen duidelijke veranderingen vastgesteld. Eén patiënt (patiënt 5) werd in heviger mate psychotisch en kreeg een hyperthermie (40°C), waarvoor geen oorzaak werd gevonden. Bij deze patiënt evenwel was de rigiditeit overtuigend minder. Hij bewoog zich gemakkelijker. De laatste patiënt voelde zich na het dopa-infuus opgewekter en had een betere motoriek, met name gold dit de psychomotoriek. Deze man (patiënt 1) was bijzonder instructief. In verband met mogelijke bloeddrukverhoging werd de bloeddruk elke tien minuten gemeten volgens Riva Rocci, tijdens en gedurende twee uren na de beëindiging van de infusie. Ondertussen werd naar zijn toestand geïnformeerd, werd hem verzocht bepaalde handelingen uit te voeren etc. Kortom, men was druk

met hem doende. Tijdens de daaropvolgende vier infusies werd er minder intensief aandacht aan hem besteed. Het meten van de bloeddruk werd grotendeels achterwege gelaten. Tijdens en na deze behandelingen was het gunstige effect aanmerkelijk minder.

Bij de vier patiënten, bij wie een gunstig subjectief of objectief resultaat werd geboekt, bleek het maximale effect ongeveer na een uur op te treden en hield de verbetering drie tot vijf uur aan. Dit stemt overeen met de opgaven in de literatuur (Barbeau e.a. 1962, Umbach 1966, Birkmayer 1967). Eveneens hiermede in overeenstemming was dat de tremoren na L-dopa niet verminderden.

Drie van de acht patiënten klaagden over misselijkheid. Wat betreft de psychotische patiënt zij vermeld, dat Birkmayer (1967) bij 15% van de met L-dopa behandelde Parkinson-patiënten paranoïde psychosen zag optreden.

Wij kunnen geen verklaring geven voor het feit, dat onze patiënten in tegenstelling tot die van Barbeau c.s. en Birkmayer c.s. zo slecht reageerden. Het is mogelijk dat hiervoor een reden gezocht moet worden in het feit, dat alle patiënten aan een genuïne paralysis agitans leden. Door sommigen wordt bij dezen een verkeerde methylering van dopamine ondersteld op grond van het gecombineerd voorkomen van een hoog gehalte 3,4-dimethoxyphenylethylamine (Dimpea) en een laag gehalte dopamine in de urine van hypokinetische Parkinson-patiënten (Barbeau e.a. 1963, 1965). Dimpea veroorzaakt een hypokinetisch gedrag bij dieren (Ernst 1962 gecit. 1965a, 1965b, Smythies e.a. 1966, Barbeau e.a. 1966, Spoerlein e.a. 1967). Essentieel blijkt de OCH₃-groep in de parapositie te zijn (Ernst 1965a,b). Indien de hypothese van de foutieve methylering juist is, mag men verwachten dat infusie van L-dopa, behalve een stijging van dopamine, ook een toename van dimpea teweegbrengt. Het eventueel stimulerende effect van het gevormde dopamine op de motoriek zou dan geantagoneerd kunnen worden door het motoriekremmende effect van dimpea. Overigens bestrijden Boulton e.a. (1967) de identiteit van de 'pink spot' met 3,4-dimethoxyphenylethylamine op grond van de overeenkomst der ultraviolet-, infrarood- en massaspectra van de 'pink spot' vormende stof en p-tyramine. Bovendien bevat de 'pink spot' tryptamine (Kuehl e.a. 1968). Dit opent de mogelijkheid van een tekort aan de gemeenschappelijke cofactor van tyrosine- en tryptopaanhydroxylase.

HET RESERPINE-MODEL

Bij dierproeven blijkt reserpine een depletie van dopamine, nor-adrenaline en in mindere mate ook van serotonine te veroorzaken (Carlsson e.a. 1957, Carlsson 1964, Seiden e.a. 1964). Het gehalte van dopamine en noradrenaline in het cerebrum is bij muizen, ratten en katten 20 uur na een subcutane injectie van 0,1 mg reserpine per kg op zijn minimum (Seiden e.a. 1964, Hanson e.a. 1965). Injectie van 100 mg L-dopa per kg of van de veel beter oplosbare L-dopa methylester doet het dopamine-gehalte in cerebro binnen één uur sterk stijgen. Ook nor-adrenaline stijgt, doch in veel geringere mate en duurzamer (Carlsson 1964, Seiden e.a. 1964, Kakimoto e.a. 1964, Hanson 1965, Hansen e.a. 1965). Volgens deze auteurs gaat de stijging van het dopaminegehalte parallel met de verbetering van de spontane motoriek en het herstel van de geconditioneerde ontwikkelingsreacties. Alhoewel dit niet de enige te trekken correlatie is (Kakimoto e.a. 1964), kan het een steun betekenen voor de mening, dat het antagoneerend effect van L-dopa op reserpine via dopamine tot stand komt. Een ander argument is gelegen in de snelheid waarmee de motorische excitatie na parenterale toediening van L-dopa bij gereserpiniseerde proefdieren optreedt. De omzetting van L-dopa in dopamine immers is een snel proces, terwijl de overgang van dopamine naar noradrenaline veel langzamer verloopt (Udenfried e.a. 1959, Hess e.a. 1961 gecit. bij Van Rossum 1964 en Carlsson 1964). Deels is dit wellicht het gevolg van de moeizame penetratie van dopamine in de catecholaminegranula doordat reserpine dit belemmert (Carlsson 1964, Stjärne e.a. 1966, Uno e.a. 1967). Het in genoemde granula werkzame enzym dopamine- β -hydroxylase blijft daarom verstoken van voldoende grondstof om noradrenaline te vormen (Stjärne e.a. 1966, Uno e.a. 1967, Oka e.a. 1967).

Injectie van 5-hydroxytryptophaan antagoneert het reserpine-effect niet (Carlsson e.a. 1958, Van Rossum e.a. 1962, 1964, Wada e.a. 1963, Seiden e.a. 1964).

Het achterwege blijven van het centraal stimulerend effect door cocaïne bij gereserpiniseerde dieren (muizen) stempelt cocaïne tot een indirect werkend sympathicomimeticum. Het cocaïne-effect herstelt zich bij gereserpiniseerde dieren na toediening van L-dopa, doch niet na threo-dioxyphenylserine (threo-dops), dat als directe precursor van noradrenaline kan fungeren (Van Rossum e.a. 1964, Van Rossum 1968). Threo-dops antagoneert evenmin het reserpine-Parkinsonisme bij de mens (Birkmayer en Hornykiewicz 1962).

Behalve door middel van reserpine kan men ook een depletie van

catecholamines bewerken door toediening van het benzoquinolizine-derivaat tetrabenazine (Pletscher 1957 gecit. Scheckel e.a. 1964).

CATECHOLAMINEN, ACETYLCHOLINE EN DE ZIEKTE VAN PARKINSON

Catecholaminen en amphetamine

Het centraal amphetamine-effect kan noch door reserpine noch door tetrabenazine geantagoneerd worden. Dit kan pleiten voor een directe receptorstimulatie door amphetamine (Van Rossum e.a. 1964, Van Rossum 1968). Reserpine en tetrabenazine evenwel blokkeren niet de synthese van dopamine, hetgeen uit de experimenten van Stjärne e.a. (1966) blijkt.

Dingell e.a. (1967) toonden aan, dat voorbehandeling van ratten met detyrosine-hydroxylase-remmer, α -methyl-tyrosine (= MT = α -methyl-paratyrosine = α MPT) wél het optreden van de motorische stimulering door amphetamine verhinderde. De hoeveelheid amphetamine in de hersenen wordt door α MT niet beïnvloed.

Indien men gereserpiniseerde dieren bovendien α MT toedient, is amphetamine niet meer in staat de geconditioneerde ontwikkelingsreacties te herstellen. Pas als L-dopa wordt bijgegeven, treden ze weer normaal aan het licht (Hanson 1966, 1967).

De door Dingell c.s. en Hanson c.s. aangevoerde bevindingen vormen een sterk argument voor een indirecte centraal stimulerende werking van amphetamine. Deze mening wordt o.a. voorgestaan door Scheckel e.a. (1964), Hanson (1965, 1966, 1967), Menon e.a. (1967) en Dingell e.a. (1967).

Amphetamine heeft klinisch een gunstige werking op de hypokinesie. In dit verband is de bevinding dat neuroleptica competitieve antagogenisten van amphetamine en specifieke antagogenisten van dopamine zijn, van belang (Van Rossum 1966, 1967, 1968). Neuroleptica blokkeren de dopamine-receptoren en spelen naar alle waarschijnlijkheid op deze wijze een rol in het totstandkomen van het medicamenteuze Parkinsonisme.

Sjoerdsma e.a. (1965) gaven negen hypertensiepatiënten en elf patiënten met een phaeochromocytoma oraal stijgende doseringen α MT (300-3500 mg per 24 uur). Reeds bij een dosering van 300 mg per dag werd een duidelijke vermindering van de VMA-excretie in de urine vastgesteld. Ook het normetanephriengehalte in de urine daalde. De bloeddruk bij patiënten lijdende aan essentiële hypertensie daalde niet.

Doch de phaeochromocytoma-patiënten hadden een lagere bloeddruk, hadden minder hypertensieve crises en hadden minder phenoxybenzamine nodig. De behandeling met α MT werkte sederend. Bij hogere doseringen traden angst en tremoren op. Over rigiditeit en/of hypokinesie wordt niets vermeld.

Nog één argument willen we aanhalen, dat het belang van de catecholaminen voor de transmissie in het extrapyramidale systeem illustreert. Hoge doses van het antihypertensivum α -methyldopa kunnen een symptomatisch Parkinsonisme veroorzaken (Barbeau 1962, Peaston 1964, Prescott 1964, Sourkes 1964). De stof wordt omgezet in α -methyldopamine en vervolgens in α -methylnoradrenaline, welke tot op zekere hoogte als een valse transmittor fungeren, daar ze als minder efficiënte receptoractivatoren beschouwd kunnen worden. Voor wat betreft de perifere werkzaamheid toonden Holtz e.a. (1967) aan, dat de α -methylanalogen een lagere intrinsieke activiteit hebben dan de niet-gemethyleerde catecholamines. Waarschijnlijk geldt dit ook voor de centrale werkzaamheid. In ieder geval bleek een patiënt lijdende aan chorea van Huntington een aanmerkelijke vermindering van zijn dyskinesie te hebben toen hem in onze kliniek 2 gr α -methyldopa daags werd toegediend.

Desipramine bij het Parkinsonsyndroom

Imipramine en desmethylimipramine (desipramine = pertofran®) antagoniseren het sederende effect van tetrabenazine bij proefdieren (Brodie e.a. 1961, Sulser e.a. 1965, Dick e.a. 1965). Voor de werking is een zekere mate van vrijmaking van catecholaminen vereist (Scheckel e.a. 1964, Menon e.a. 1967, Corrodi e.a. 1967). Het exciterende effect van desipramine is sterker na tetrabenazine dan na reserpine, waarvoor naar alle waarschijnlijkheid de verklaring gezocht moet worden in de snellere depletie van catecholaminen na tetrabenazine (Sulser e.a. 1965). Na voorbehandeling met α MT brengt desipramine geen excitatie meer teweeg (Menon e.a. 1967, Dingell e.a. 1967).

Desipramine en imipramine blokkeren de heropneming van catecholaminen in het neuron bij de celmembraan, zodat de transmittor bij de synaps in verhoogde hoeveelheid aanwezig is (Scheckel e.a. 1964, Sulser e.a. 1965, Bonaccorsi e.a. 1966, Corrodi e.a. 1967, Pöldinger 1967).

Er zijn auteurs die aan desipramine bovendien een mono-amino-oxydase-remmend effect toeschrijven (zie Corrodi e.a. 1967). Deze werking lijkt niet belangrijk te zijn.

Desipramine heeft bij geremde endogene depressies een angst- en agitatie-dempende, remming-opheffende en activerende werking (Pöl-

dinger 1967). Dit klinisch ervaringsgegeven gecombineerd met het beschreven farmacologische werkingsmechanisme bracht ons ertoe een aantal genuine Parkinson-patiënten dit medicament voor te schrijven. Het bleek ons dat reeds eerder Pohlmeier en Matussek (1965) aan zeven postencefalitische en drie arteriosclerotische Parkinsonisten dagelijks 100 mg desipramine hadden gegeven en een goed effect hadden gezien op de rigiditeit en de hypokinesie. Strang (1965) beveelt imipramine aan als antiparkinsonmiddel, vooral bij patiënten jonger dan 50 jaar. Hij nam een vermindering van de tremor waar, indien ook een psychische rust zich aandiende.

Twintig door ons behandelde patiënten bezochten maandelijks de neurologische polikliniek. Zij waren daar reeds meer dan twee jaar bekend en hun toestand had zich onder de gebruikelijke antiparkinsonistische medicatie stationair getoond. Twee van hen leden aan een postencefalitisch Parkinsonisme, de overigen waren waarschijnlijk door paralysis agitans aangedaan. De leeftijd varieerde van 45 tot 60 jaar en de duur van de ziekte van 3 tot 15 jaar. De door hen gebruikte medicatie (doorgaans een combinatie van orphenadrine en benzatropine en/of trihexyphenidyl, biperiden, procyclidine) werd niet gestaakt. Wij voegden bij deze medicatie tweemaal 25 mg desipramine per dag. Bij de volgende controle werd speciaal gelet op hun looppatroon, de snelheid van bewegingen en de tremor. Hun werd gevraagd, of ze veranderingen in hun klachtenpatroon hadden bemerkt sinds ze de dragées innamen.

De patiënten waren niet opvallend depressief.

Twee patiënten klaagden over misselijkheid in het begin van de desipramine-periode. Eén patiënt kreeg een pijnlijke mond, wanneer ze de combinatie pertofran[®], artane[®] en disipal[®] gebruikte. Toen artane[®] werd weggelaten, had ze geen pijn meer, maar nog wel misselijkheid.

Zes patiënten ondervonden geen verbetering of verslechtering van hun motoriek. Van de resterende 14 patiënten reageerden er tien met duidelijk snellere beweeglijkheid en beter lopen, terwijl de anderen meldden bemerkt te hebben, dat ze niet meer zo snel vermoeid werden en het huishouden of andere werkzaamheden beter aankonden.

Bij geen van de patiënten was er een noemenswaardige vermindering van de tremor opgetreden. Vooral de hypokinetische component van het syndroom onderging een verlichting. Opvallend was het verdwijnen van pijnen, waarover ze vaak lange tijd geklaagd hadden.

Wij ervoeren, dat de verbetering van hun toestand zeer snel optrad, nl. binnen een week, doorgaans reeds binnendriedagen. Twee patiënten vertelden, dat ze reeds de eerste dag een sterke verbetering van hun

tempo hadden ervaren. De kracht in hun handen, met een dynamometer gemeten, nam iets toe.

Tijdens onze opleidingsfase in het psychiatrisch centrum 'St.Servatius' te Venray (geneesheer-directeur A.Kroft) waren we in de gelegenheid een patiënt te observeren die een postencefalitisch Parkinsonisme had gekregen ten gevolge van de ziekte van Weil. Hij had frequent episoden, waarbij hij plotseling viel, een zware hokkerige ademhaling had en cyanotisch werd. Meerdere malen had hij zich daarbij bezeerd. Soms waren de aanvallen, die 3 tot 5 minuten duurden, te couperen door het openen van zijn mond. De bloeddruk veranderde tijdens een dergelijke aanval niet, de polsfrequentie liep iets op. De corneareflexen en pupilreacties op licht waren aanwezig en de voetzoolreflexen verliepen volgens Strümpell.

De frequentie van deze aanvallen wisselde al naar gelang zijn goedstoestand. In depressieve fasen, waarin hij enkele malen gepoogd had zich van het leven te beroven, had hij vrijwel dagelijks een of twee aanvallen.

Wij hebben deze aanvallen geduid als hypokinetisch-respiratoire crises. Het elektroencefalogram was niet afwijkend.

Nadat we hem gedurende een week alle medicamenten onthouden hadden, in welk tijdsbestek hij vaak twee tot drie crises per dag kreeg, schreven wij hem driemaal 25 mg desipramine voor. De frequentie van de crises daalde tot gemiddeld één per vijf dagen. Nadat de medicatie werd uitgebreid met driemaal 50 mg orphenadrine daags bleef hij drie weken aanvalsvrij, was goed gestemd en kweet zich van zijn taak als boodschappenjongen. Op de morgen dat wij een poging waagden hem in meer regulair werk in te schakelen, kreeg hij evenwel weer een crise.

Deze enige observatie kan uiteraard niet als bewijs gelden voor de gunstige invloed van desipramine op de crises. Indien desipramine evenwel tot de klinische verbetering heeft bijgedragen, lijkt ons de cholinolytische werkingscomponent hieraan niet debet te zijn, daar deze slechts zeer gering is en anderzijds atropine en de meer gebruikelijke antiparkinsonmiddelen op de aanvallen geen effect sorteerden. Daarom lijkt het ons aannemelijk, dat ook hier aan de verhoogde concentratie van catecholaminen aan de dopamine- en noradrenaline-receptoren een rol moet worden toegekend.

Met de gebruikelijke antiparkinsonmiddelen heeft desipramine gemeen, dat het effect na verloop van weken tot maanden afebt.

De frappante successen, welke wij van deze stof zagen bij hypokinetisch-rigide Parkinson-patiënten hebben er in niet geringe mate toe bijgedragen, dat wij dit medicament graag aanwenden bij de door hypo-

kinesie gekwelde zieke. Bijzonder aan te bevelen is desipramine naar onze mening bij hen, die geplaagd worden door pijnen. Reeds jaren bestaande therapieresistente pijn zagen wij bij Parkinson-patiënten binnen enkele dagen verdwijnen of verminderen tot een niveau dat draaglijk was. Vooral de combinatie desipramine-orphenadrine bleek in dit opzicht gunstig.

Acetylcholine bij het Parkinsonsyndroom

Het corpus striatum bevat hoge concentraties acetylcholine, choline-acetylase en acetylcholinesterase, zodat men redelijkerwijze een belangrijke cholinerge werking in deze structuren mag verwachten (Feldberg e.a. 1948, Hebb e.a. 1956, Krnjević e.a. 1967, Shute e.a. 1967, Fahn e.a. 1968).

Duvoisin (1967) onderzocht bij een groep van 17 paralysis agitans-zieken, 1 juveniele Parkinsonist en 2 postencefalitische Parkinsonisten het klinische effect van subcutane of intraveneuze toediening van 1 mg physostigmine. Teneinde vervelende perifere nevenwerkingen te verhinderen, werd bovendien 1 mg methylscopolaminehydrobromide geïnjecteerd. Nu bleek, dat vooral de tremor en rigiditeit zeer sterk toenamen als deze reeds van tevoren enigermate aanwezig waren. Bij hemiparkinsonisme traden aan de gezonde zijde ook na physostigmine geen afwijkingen op. Ook de festinatie, de spreekmoeilijkheden en de hypomimie namen wat toe in intensiteit. Het effect duurde ongeveer $1\frac{1}{2}$ à 2 uur en was reeds na 10 minuten maximaal aanwezig. Men kon de werking afbreken door intraveneuze injectie van 2 mg benzatropinesylaat of scopolamine-hydrobromide (1 mg). Soms traden een lichte nausea en slaperigheid als nevenwerking op.

Van Andel (1958) kon met behulp van een subcutane injectie eserine (5 mg) de catatonie toestanden van schizofrene, hysterische en postencefalitische origine differentiëren. Bij de 14 schizofrenen verdween de catatonie tijdelijk en het toestandsbeeld van de hysterische patiënt bleef ongewijzigd. Bij de drie patiënten die een encefalitis hadden doorgemaakt, verergerde de catatonie aanmerkelijk en traden tremoren op.

Dat de centraal cholinomimetische werking hier wezenlijk is, moge blijken uit het feit, dat intraveneuze toediening van edrophoniumchloride geen versterking van het extrapyramidale syndroom te zien geeft. Als quaternaire cholinesterase-remmer heeft edrophonium een exclusief perifeer effect. Edrophonium, ambenonium en prostigmine kan men daarentegen juist aanwenden om de perifere neveneffecten van de antiparkinsonmedicatie (urine-retentie) te antagoneren.

Injectie van acetylcholine in de globus pallidus verergert het Parkinsonsyndroom contralateraal, terwijl atropinekristallen in het pallidum of de nucleus ventralis lateralis thalami ingebracht, juist verbetering geven (Nashold 1959, Velasco-Suarez 1964 gecit. Duvoisin 1967).

Bloom e.a. (1965) en McLennan e.a. (1966, 1967) toonden bij dieren aan, dat iontoforetisch in de nucleus caudatus gebracht acetylcholine de neuronenuactiviteit versterkt. Dopamine inhibeerde dit.

De gebruikelijke antiparkinsonmiddelen hebben alle een centraal cholinolytische werking. Morpurgo (1965) stelde bij muizen en ratten een dosis-afhankelijke inhiberende werking van atropine, biperiden, benzatropine, scopolamine en trihexyphenidyl vast op het door phenothiazine-derivaten (perfenazine, trifluoperazine) geïnduceerde hypokinetisch-rigide syndroom. Het centraal exciterende effect van amphetamine bleek door scopolamine en trihexyphenidyl versterkt te worden, en door perfenazine en trifluoperazine gedrukt. Deze laatste twee stoffen zijn competitieve antagonisten van amphetamine en specifieke antagonisten van dopamine (Van Rossum 1966, 1967, 1968).

Acetylcholine-Dopamine balans

De bovenvermelde literatuurgegevens suggereren een centrale balansverhouding tussen catecholaminen en acetylcholine. Vooral dopamine lijkt hierbij een belangrijke rol te vervullen. Een dergelijke balansverhouding wordt ook van neuro-anatomische zijde mogelijk geacht (Andén e.a. 1964, Shute e.a. 1966, 1967).

Dopamine heeft een sterk neuro-inhibitorisch effect (McGeer 1961, Hornykiewicz 1966, 1967, Herz e.a. 1966, Steiner e.a. 1967). De nigro-striataire dopaminerge verbinding heeft dan ook waarschijnlijk een inhiberende functie op de caudatus en het putamen. Volgens Bloom e.a. (1965) en McLennan e.a. (1967) vermindert iontoforetisch toegevoerde dopamine de gevoeligheid van de individuele caudatusneuronen voor acetylcholine. Of dopamine hierbij als een echte transmittor dan wel als modulator of regulator van de neurotransmissie fungeert, is een nog onopgelost probleem (Carlsson 1964, Falck 1964, Whittaker 1964).

Gebrek aan dopamine in het neostriatum maakt de breidel van de striatumneuronen mogelijk los en leidt tot een relatief overheersen van het cholinerge systeem. In deze zin kan men de rigiditeit en de hypokinesie zien als een evenwichtsverbreking tussen het acetylcholine- en dopamine-systeem. De hypokinesie lijkt ons vooral te correleren met het dopamine-tekort en de rigiditeit, blijkens de proefnemingen van Duvoisin en de therapeutische resultaten van centrale cholinolytica,

met de overgevoeligheid van het striatum voor acetylcholine.

Indien een absoluut tekort aan actief dopamine zelve verantwoordelijk gesteld mag worden voor de farmacofysiologische basis van het hypokinetische gedrag, is het inzichtelijk dat L-dopa en desipramine een gunstige werking hebben op hypokinesie én rigiditeit, terwijl de gebruikelijke antiparkinsonmiddelen hoofdzakelijk de rigiditeit beïnvloeden.

SEROTONINE EN HET PARKINSONSYNDROOM

Behalve acetylcholine, dopamine en noradrenaline speelt serotonine mogelijk een rol bij de neurotransmissie.

Een verhoogde serotoninespiegel in het bloed of in de hersenen gaat gepaard met tremoren (Carlsson 1963, 1964, Schnieden 1963, Curzon e.a. 1963). Harmaline en harmine, kortdurend werkende monoaminoxidase-remmers die structureel een sterke gelijkenis met serotonine vertonen, doen het gehalte 5HT sterk stijgen (persoonlijke mededeling Prof.Dr.J.van Rossum). Ook andere monoaminoxidase-remmers zouden primair het serotoninegehalte verhogen, daarnaast echter ook een effect op noradrenaline en in mindere mate op dopamine hebben (Bernheimer e.a. 1963, Birkmayer 1964, Carlsson 1967). Het is mogelijk een verklaring voor de bevinding, dat de combinatie van L-dopa en monoaminoxidase-remmers zo weinig effect sorteert op de tremoren.

Men zou geneigd kunnen zijn de bevindingen van Bernheimer en Birkmayer aan te voeren als kritiek tegen de dopamine-hypothese aangaande de biochemische genese van de Parkinson-symptomatiek. Men dient zich dan evenwel te realiseren, dat niet zozeer de totale hoeveelheid dopamine van belang is, maar de concentratie aan de receptoren. Hierover geven deze experimenten geen uitsluitsel.

Het is belangrijk meer informatie te krijgen over de lokalisatie van serotonine in het cerebrum. Falck (1964) toonde 5HT-bevattende neuronen en zenuwvezels aan in de nucleus suprachiasmaticus, het achterste gedeelte van de hypothalamus en de rafestructuur van de hersenstam. Heller e.a. (1964, 1965) toonden aan, dat lesies in het laterale hypothalamus-gebied en het ventromediale en dorsomediale mesencefalon van de rat een sterke daling van het totale 5HT-gehalte van het telencefalon teweegbrachten. Hun conclusie luidt, dat de mediale grote hersenbaan serotonerg is en bij onderbreking in de delen rostraal van de lesie 5HT verliezen aan de homolaterale zijde. Aghajanian e.a. (1967) prikkelden in het periaqueductale grijs en de mesencefale

rafestructuur bij ratten en bepaalden na 30 minuten in een extract van de grote hersenen fluorometrisch serotonine en 5HIAA. Zij vonden een daling van serotonine en een stijging van 5HIAA, hetgeen ze wijten aan een vrijmaking van serotonine dat daarna door monoaminooxidasen wordt afgebroken tot 5HIAA. Twee weken nadat een lesie in de mediale grote hersenbaan was gelegd, bleek dezelfde proefopstelling slechts heterolateraal de boven beschreven chemische veranderingen te bewerken. Jammer genoeg worden door hen geen klinische symptomen vermeld.

Of serotonine een wezenlijke rol speelt bij morbus Parkinson, is een nog onopgelost probleem. Het lijkt ons evenwel van belang hierop meer de aandacht te concentreren in verband met een mogelijke correlatie met de tremor. Westlake e.a. (1966) zagen bij vier Parkinson-patiënten uit een groep van zes een significante stijging van 5HIAA in de urine optreden tien dagen na een ventrolaterale thalamotomie. Het is verder een empirische ervaring dat operaties in de nucleus ventralis lateralis thalami een beter effect hebben op de tremor dan pallidotomieën. Juist bij operaties in de mediale hersengebieden lijkt het niet onmogelijk dat serotonerge vezelsystemen worden onderbroken.

CATECHOLAMINEN EN EEN FARMACOLOGISCH MODEL VAN DE ENDOGEEN MANISCH DEPRESSIEVE PSYCHOSE

In hoofdstuk I en II werd gewezen op de cyclothyme trekken die het temperament van de Parkinson-patiënten tekenen. Patiënten lijdende aan een endogene depressie tonen veelal een bewegingsarmoede en kunnen zelfs tijdelijk een Parkinsonsyndroom vertonen. Maniakale patiënten hebben een overvloed aan (psycho-)motoriek.

Gedurende de manische fase van de endogene manisch depressieve psychose is de excretie van adrenaline en noradrenaline hoger dan in de depressieve fase (Ström-Olsen en Weil-Malherbe 1958, Bergsman 1959 gecit. Sourkes 1964).

Normetadrenaline is tijdens de manische fase in verhoogde hoeveelheid in de urine aanwezig (Schildkraut 1967, Schildkraut e.a. 1967). Het normetadrenalinegehalte is hoger naarmate de zieke sterker manisch is (Schildkraut e.a. 1967). Waarschijnlijk is de normetadrenaline-excretie een betere maat voor de adrenerge activiteit dan noradrenaline zelf. Immers normetadrenaline ontstaat uit noradrenaline buiten het neuron, d.w.z. uit vrij noradrenaline. Tijdens de behandeling van depressieve patiënten met desipramine stijgt de normetadrenaline-excre-

tie dan ook.

De bovenstaande gegevens suggereren, dat catecholaminen een rol spelen in het kader van de endogeen-manisch depressieve psychose.

Men dient de bevindingen in de urine met de uiterste voorzichtigheid te hanteren, daar ze geenszins representatief voor de processen in cerebro behoeven te zijn (Carlsson 1967).

Verder is bij endogeen-depressieve patiënten een verlaging van 5HIAA in de liquor geconstateerd (Ashcroft e.a. 1960, Dencker e.a. 1966), zodat ook het serotonine-metabolisme mogelijk een rol speelt.

L-dopa plus monoaminoxidase-remmers kunnen soms een endogene depressie doen opklaren (Turner e.a. 1964), doch Klerman (1967) kon dit niet bevestigen.

De farmacologische modellen voor de endogene depressie en het hypokinetisch Parkinsonisme enerzijds en de endogene manie en chorea progressiva van Huntington anderzijds hebben veel punten van overeenkomst. Klinisch kunnen het hypokinetisch en choreatisch gedrag als elkaars tegengestelden gezien worden. Hetzelfde is het geval met de depressie en de manie.

HET FARMACOLOGISCH PARKINSONMODEL EN DE MEDICAMENTEUZE THERAPIE

Experimentele en klinische ervaringen hebben aangetoond, dat de acetylcholine-dopamine-balans voor de rigiditeit en hypokinesie een aantrekkelijke farmaco-fysiologische hypothese vormt.

Alle gebruikelijke antiparkinsonmiddelen hebben een centraal cholinolytisch effect. Antihistaminica leggen bovendien soms een rem op de catecholamine-heropneming.

Met een medicamenteuze therapie kan men in de bedoelde balans ingrijpen door:

- I. de dopamine-concentraties aan de synapsen te verhogen;
- II. de werkzaamheid van het acetylcholine-systeem te verminderen;
- III. beide principes te combineren.

Ad I. Verhogen van catecholamine-concentratie aan de synaps

Men kan de hoeveelheid dopamine intracerebraal verhogen doortoediening van L-dopa, hetgeen de bloedhersenbarrière in tegenstelling tot dopamine zelf goed kan passeren. Met behulp van monoaminoxidase-remmers kan de intracellulaire afbraak van serotonine en catecholaminen verhinderd worden. In plaats van L-dopa kan ook tyrosine ge-

bruikt worden (Barbeau e.a. 1962, Birkmayer en Hornykiewicz 1962).

Het gunstig effect houdt vrij kort aan: maximaal 24 uur.

Men dient bedacht te zijn op braakneigingen, hypertensieve crises en een eventueel opkomende of verergerende paranoïde psychose.

Veelal wordt 75 - 150 mg L-dopa, opgelost in 300 ml fysiologisch zout geïnfundeed in ongeveer 30 minuten. Wij beschreven in het voorgaande onze ervaring bij 8 patiënten.

Poliklinisch stuit de intraveneuze L-dopa-therapie vaak op praktische bezwaren. Het beoogde effect kan men evenwel bereiken door medicamenten voor te schrijven die de catecholamine-heropneming in het neuron blokkeren. Desipramine (pertofran®) blijkt in deze gunstig te werken. Doorgaans schreven wij tweemaal 25 mg per dag voor, soms 100 mg daags. Men mag desipramine niet combineren met monoaminoxidase-remmers.

Zowel L-dopa als desipramine beïnvloeden primair de hypokinesie; op de tremor heeft noch L-dopa, noch desipramine naar onze mening effect.

Ad II. Cholinolytisch werkende middelen

Alle momenteel gebruikte antiparkinsonmiddelen hebben een centrale (en perifere) cholinolytische werkingscomponent.

Naarmate de perifere cholinolytische werking sterker is, treden meer hinderlijke bijverschijnselen op, zoals droge mond, visusstoornissen, urineretentie etc.

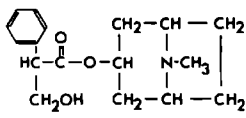
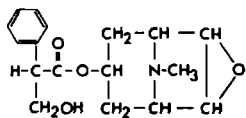
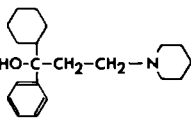
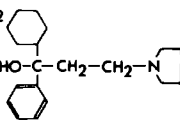
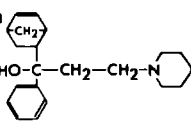
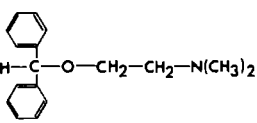
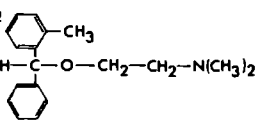
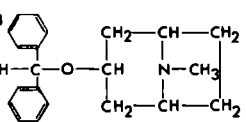
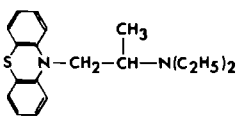
De door ons gebruikte medicatie hebben we in de tabel op blz.143 weergegeven, met de begin-dosering en de gemiddelde onderhoudsdosering. De reacties van de individuele patiënt(e) zijn zeer verschillend. Alhoewel bij sommige zieken zeker hoger gedoseerd kan worden, klaagt het merendeel bij hogere doseringen over hinderlijke nevenverschijnselen. Doorgaans worden combinaties van medicijnen voorgescreven.

Men kan de antiparkinsonmiddelen als volgt indelen:

1. belladonna-alkaloïden;
2. hoofdzakelijk cholinolytisch werkende synthetische stoffen, verwant aan trihexyphenidyl;
3. antihistaminica: difenhydramine en -derivaten, niet gehalogeneerde phenothiazinen.

Belladonna-alkaloïden

- 1.1. Atropine werd reeds door Charcot aanbevolen. De stof heeft een vrij sterke perifere cholinolytische werking. Atropine is gecon-

1		sterkte in mg	begin dosis	onderhouds- dosis
	ATROPINE	0,25	3 x 0,25 mg	0,75-1,5 mg
	SCOPOLAMINE HYOSCINE	0,25	2 x 0,25 mg	0,75mg
2 	TRIHXYPHENIDYL ARTANE [®] PARALEST [®]	2	3 x 2 mg	6 - 10 mg
2 	PROCYCLIDINE KEMADRIN [®]	5	3 x 2,5 mg	7,5- 30mg
3 	BIPERIDEN AKINETON [®]	2 amp 5 mg	3 x 1 mg	6 - 12 mg
3 	DIFENHYDRAMINE BENADRYL [®] BENODINE [®]	caps 25 50	3 x 25mg	75 - 150mg
2 	ORPHENADRINE DISIPALETEN [®] DISIPAL [®]	25 50	3 x 50 mg	150 - 200mg
3 	BENZATROPINE COGENTIN [®]	2	2 x 1 mg	6 - 8 mg
4 	ETHOPROPAZINE PARSIDOL [®]	50	3 x 50 mg	150 - 200mg

traïndiceerd bij glaucoom en prostaathypertrofie, situaties waarin men overigens ook met de meeste andere antiparkinsonmiddelen de uiterste voorzichtigheid moet betrachten.

Atropine heeft een centraal exciterend effect. Bij atropine-intoxicatie treden verwardheid, agitatie, visuele hallucinaties en delieren op naast mydriasis, urineretentie, visusstoornissen, een rode huid, tachycardie etc.

Ondanks dit alles kan atropinesulfaat bij sommige patiënten een welkome aanvulling betekenen van de modernere medicatie. Naar onze mening heeft atropine vooral effect op de rigiditeit.

- 1.2. In tegenstelling tot atropine heeft scopolamine-HBr een sederende werking en is als zodanig in de psychiatrische praxis lange tijd gebruikt bij manieën. Soms heeft het middel een gunstig effect op tremor en rigiditeit.

De trihexyphenidylgroep

- 2.1. De perifeer cholinolytische werking van trihexyphenidyl is geringer dan die van atropine. Vooral de mydriasis is beduidend minder.

Het medicament heeft een goed effect op tremor en rigiditeit. In sommige gevallen kan men doseren tot een totale dagdosis van 15 tot 30 mg. Overdosering roept de symptomen van atropine-intoxicatie op. Agitatie en slapeloosheid, welke bij hogere doseringen kunnen optreden, kan men gemakkelijk verhelpen door toevoeging van difenhydramine, diazepam of b.v. nitraxepam.

- 2.2. Procyclidine heeft een sterke structurele gelijkenis met trihexyphenidyl en komt in zijn werkzaamheid met dit laatste middel goed overeen. In hogere doseringen heeft het evenals trihexyphenidyl een lichte centraal exciterende werking. Oudere patiënten kunnen procyclidine vaak beter verdragen dan trihexyphenidyl. Soms treedt misselijkheid op.
- 2.3. Biperiden heeft bij een minderheid van de patiënten een buitengewoon goed effect op rigiditeit en houdingsafwijkingen.

De medicamenten uit de trihexyphenidylgroep hebben over het algemeen een gunstiger effect op de rigiditeit dan op de tremor. In verband met eventueel optredende maagbezwaren verdient het de voorkeur ze na de maaltijd in te nemen. In verband met de onvoorspelbaarheid van het therapeutisch succes bij de individuele patiënt(e) hebben wij er een gewoonte van gemaakt de Parkinson-zieke op de mogelijke noodzaak van een verandering van receptuur in de toekomst te wijzen.

De antihistaminica

- 3.1. Difenhydramine heeft een milde cholinolytische werking. Vanwege het slaapverwekkende effect kan het goed gecombineerd worden met centraal exciterende antiparkinsonmiddelen. Difenhydramine heeft een matig effect op rigiditeit en tremor. Bij sommige patiënten neemt de speekselvloed toe.
- 3.2. Orphenadrine is in onze ogen het gunstigste preparaat van de momenteel voorhanden zijnde antiparkinsonmiddelen. Het heeft een gunstige invloed op de rigiditeit, het lopen en de houdingsafwijkingen. De hypersalivatie vermindert vaak. Het gebruik van orphenadrine gaat niet zelden gepaard met een stemmingsverbetering. De tremor evenwel wordt door orphenadrine nauwelijks beïnvloed. Misselijkheid of een 'licht gevoel in het hoofd' worden soms als bezwaren geopperd.

Door een 65-jarige man werd ons verteld, dat hij, toen hij per abuis drie dragées (150 mg) tegelijk innam, visuele hallucinaties had. Zijn vreemde gedrag werd door zijn dochter bevestigd. Bijzonder gunstig werkte orphenadrine op de diffuse, diepe pijnen die bij de ziekte van Parkinson kunnen optreden, en waar antireumatica geen effect sorteerden. In die gevallen waar orphenadrine geen verlichting gaf van de pijn, gelukte het vaak met een dosering van driemaal 25 mg desipramine het beoogde doel te bereiken.

- 3.3. Benzatropine verenigt in zich de voor- en nadelen van cholinolytica en antihistaminica. In de structuurformule onderkent men de verwantschap met atropine en difenhydramine. De nevenwerkingen kunnen op deze beide componenten worden teruggevoerd: droge mond, visusstoornissen en urineretentie enerzijds en sufheid en duizeligheid anderzijds.

Benzatropine is een langwerkend preparaat, zodat men het slechts één of twee maal daags dient in te nemen teneinde cumulatie te voorkomen. Indien dit toch mocht plaatsvinden, is de te volgen gedragslijn het gebruik enkele dagen op te schorten om daarna weer met een lagere dosering te beginnen.

Arteriosclerotische patiënten kunnen door het gebruik van benzatropine verward en geagiteerd raken.

Naar onze mening heeft dit preparaat in tegenstelling tot de meeste andere een goed effect op de tremoren. Ook de rigiditeit wordt gunstig beïnvloed.

De door ons bij voorkeur als begindosis voorgeschreven combinatie is tweemaal 1 mg benzatropine met driemaal 50 mg orphenadrine per dag. Daarna wordt de dosering langzaam opgevoerd. De dag-

dosis benzatropine overschrijdt zelden 8 mg.

De phenothiazinen

4.1. De phenothiazine-medicatie is berucht om het neuroleptisch syndroom. In het bijzonder treedt dit aan de dag bij die phenothiazinen, waarbij in of aan de ringstructuur een halogeen (Cl, F) gesubstitueerd is, of welke een piperazinegroep in de zijketen bezitten (England 1967). Het is duidelijk dat deze preparaten bij morbus Parkinson gecontra-indiceerd zijn. Als voorbeelden willen we vermelden: prochlorperazine, fluphenazine, trifluoperazine, chlorpromazine, perphenazine, triflupromazine, thiopropazate. Men kan deze preparaten eventueel aanwenden om een choreatisch syndroom te doen overgaan in een medicamenteus Parkinsonisme, waardoor deze patiënten aan gecoördineerde motoriek winnen. Er zijn aanwijzingen, dat de genoemde phenothiazinen eerder tot een medicamenteus Parkinsonisme leiden bij organisch cerebraal gestoorden. Anderzijds kunnen zij zelf mogelijk structurele hersenafwijkingen veroorzaken en tot een persisterende hyperkinesie aanleiding zijn (Wertheimer 1965, Gobes 1966, Von Ditzfurth 1967).

Sommige phenothiazine-preparaten, b.v. ethopropazine, worden met succes aangewend in de bestrijding van de Parkinsonsymptomen. Ethopropazine heeft een cholinolytische werking en is een licht antihistaminicum. Het preparaat heeft een goed effect op de tremoren. Hinderlijk zijn de eventueel optredende slaperigheid, duizeligheid, orthostatistische hypotensie en de misselijkheid. In de literatuur worden hyperthermie en agranulocytose als complicaties vermeld.

Phenergan wordt door ons hoofdzakelijk bij de ziekte van Parkinson gebruikt om de slaapverwekkende werking.

De belangrijkste bevindingen willen wij kort samenvatten.

1. Alle in de tabel op blz. 143 weergegeven antiparkinsonmiddelen worden gekenmerkt door een cholinolytische werkingscomponent. Sommige zijn daarenboven antihistaminica.
2. Alle genoemde preparaten hebben een in meerdere of mindere mate gunstig effect op de rigiditeit. Orphenadrine is naar onze mening het meest werkzaam, bij relatief weinig perifere nevenwerkingen.
3. De tremoren blijken zeer moeilijk onderdrukt te kunnen worden. Poliklinische observaties wekken stellig de indruk, dat benzatropine het beste effect heeft op de tremoren, vervolgens parsidol, trihexy-

phenidyl en difenhydramine.

4. Vooral de combinatie orphenadrine-benzatropine levert veelal een bevredigend therapeutisch succes op.
5. De hypokinesie reageert het beste op die preparaten, welke een verhoogde catecholamineconcentratie aan de receptoren bewerken. Desipramine en imipramine kunnen poliklinisch gemakkelijk worden aangewend, in tegenstelling tot de intraveneuze L-dopa-therapie. Zij hebben minder nevenwerkingen dan amphetamine.

Op grond van de geschetste balansverhouding tussen acetylcholine en dopamine moeten bepaalde medicamenten gecontra-indiceerd worden geacht bij de lijder(es) aan het syndroom van Parkinson. Deze zijn:

1. catecholaminen-depletors, b.v. reserpine en tetrabenazine;
2. dopamine-receptorblokkeerders, b.v. neuroleptica uit de phenothiazine-reeks;
3. preparaten die aanleiding zijn tot de vorming van 'valse transmitters', b.v. α -methyl-dopa;
4. preparaten die tyrosinehydroxylase of dopadecarboxylase remmen, b.v. α -methyltyrosine resp. α -methylhydrazinodopa;
5. preparaten die de hoeveelheid acetylcholine in het cerebrum verhogen, zoals centraal werkende acetylcholinesterase-remmers, b.v. physostigmine;
6. in het bijzonder willen wij nog vermelden de barbituraten. Langdurig gebruik van deze middelen blijkt nogal eens een ongunstige invloed op het Parkinsonsyndroom uit te oefenen. Mogelijk hangt dit samen met een verlenging van de refractaire periode van de synaps.

De medicamenteuze therapie kan slechts als een deelaspect gezien worden van de totale therapeutische bemoeienis.

Op andere facetten van de therapie zullen we in het volgende hoofdstuk kort ingaan.

HOOFDSTUK VI

DE THERAPIE

De therapie welke men aanwendt bij paralysis agitans-patiënten kan men als volgt omschrijven en indelen:

- I. Regulering van de functionele stoornissen op het biochemisch fysiologisch niveau.
- II. De behandeling van de functiestoornissen op het vlak van het dwars-gestreepte spierige lichaam d.m.v.: a. fysiotherapie, b. logopedie en c. eventuele stereotactische ingrepen in cerebro.
- III. Individuele psychotherapeutische begeleiding, teneinde te pogen een verandering aan te brengen in hun habituele bestaanswijze.
- IV. Sociaal-psychiatrische bemoeienissen met hun gezin of huisgenoten.

I. MEDICAMENTEUZE THERAPIE

De stoornissen op het biochemische vlak werden in het vorige hoofdstuk reeds uitvoerig behandeld. De hierop steunende medicamenteuze therapeutische handelwijze hebben we aansluitend beschreven.

Wij willen nog enkele korte aanvullingen geven.

Paralysis agitans-patiënten behoeven, naar onze mening, eiwitrijke en vitaminenrijke voeding. Speciaal dient men hier aandacht aan te besteden als de patiënten geplaagd worden door slikmoeilijkheden en bijgevolg vaak minder voeding tot zich nemen.

Het behoeft uiteraard geen betoog, dat indien de glucosetolerantietest het karakter krijgt van een diabetische curve, zonodig suikerarme voeding en eventueel antidiabetica kunnen worden aangewend.

De vaak ernstige obstipatieklachten dienen met weinig darm-irriterende laxantia te worden behandeld. Prostigmine kan goede diensten bewijzen.

Ila. FYSIOTHERAPIE

Wat betreft de conservatieve behandeling van de motorische stoornissen op het gebied van de dwarsgestreepte spieren is de hulp van een bekwame en toegewijde fysiotherapeut onontbeerlijk. De massage- en oefentherapie bij paralysis agitans-patiënten stelt hoge eisen aan de therapeut, want juist in deze regelmatige en relatief langdurige samenkomsten wordt men méér dan in de spreekkamer geconfronteerd met de eigenaardigheden van de Parkinson-patiënten.

Op de fysio- en bewegingstherapeutische afdelingen van het St. Radboud-Ziekenhuis te Nijmegen (hoofd G.M. Worm) kwam men op grond van een jarenlange ervaring tot de volgende overtuigingen:

- a. Wil men een redelijk succes boeken met de therapie, dan dienen de behandelingen regelmatig plaats te vinden en minstens een half uur of drie kwartier te duren. Belangrijk is hierbij te bedenken, dat paralysis agitans-patiënten nooit te laat komen en deze precisie ook verwachten van de therapeut. Het niet afspreken van een tijd waarop de behandeling een aanvang neemt, leidt tot een onophoudelijk vragen om een vast tijdstip, vooral door de wat sthenische patiënten. Onregelmatige tijden, lang wachten en bovenal het vlug afwerken van het behandelingsschema beïnvloeden het succes van de therapie zeer ongunstig.
- b. Eenmaal een bepaalde therapie ingezet hebbende, wil de zieke die bij de volgende behandeling precies herhaald zien. De patiënten trachten daarbij veelal op verkapte wijze ('Ik heb dáár ook zo'n pijn, kunt u dat niet even meenemen?') de omvang van de behandeling uit te breiden. Zij beïnvloeden op deze manier de therapie vaak aanmerkelijk. Het vereist daarom bijzonder veel tact van de fysiotherapeut om met behoud van succes de therapie enerzijds binnen de perken te houden en anderzijds zonodig uit te breiden.
- c. Het wisselen van therapeut heeft niet zelden een ongunstig effect op de klinische vooruitgang. De positieve overdrachtssituatie is van bijzonder groot belang. Een onrustige, koel-zakelijke fysiotherapeut bereikt, hoe goed hij zijn vak ook verstaat, weinig bij paralysis agitans-patiënten.
- d. Slechts de lijfelijke aanwezigheid van de fysiotherapeut doet de patiënten oefenen. De behaalde resultaten lijken vaak bij het overstappen van de drempel naar buiten reeds tot nul gereduceerd. Thuis en op eigen initiatief oefenen ze zelden.
- e. Bij de oefentherapie is het van belang hun concrete opdrachten te geven. Als-of handelingen worden slechter uitgevoerd dan de aan

het concrete object voltrokken beweging.

De bemoeienissen van de fysiotherapeut zijn gericht op:

- betere doorbloeding van het motorische apparaat;
- ontspanning van de rigide musculatuur;
- verbetering van het bewegingspatroon;
- verbetering van de ademhaling.

Thermotherapie

Een betere circulatie kan men opwekken door thermotherapie met behulp van paraffinepakkingen of infrarood-bestraling. Ze wordt op onze afdeling vooral toegepast indien diepe pijnen de patiënten plagen. Hierop heeft warmte-toediening vaak een redelijk effect.

Het is belangrijk te vermelden dat beperkte thermotherapie geen aanleiding geeft tot hittestuwing, hetgeen men bij Parkinson-patiënten zou mogen verwachten.

De circulatie wordt ook gunstig beïnvloed door massage- en oefen-therapie.

Massage

Het rustig uitvoeren van massage-handgrepen in de lengte van de spieren gedurende lange tijd brengt een ontspanning teweeg. Het kan niet genoeg beklemtoond worden, dat de ervaring leerde, dat het bereiken van voldoende effect in de eerste plaats afhangt van de positieve overdracht die de therapeut met de zieke weet te leggen. De grootste opgave voor de therapeut is wel ervan doordrongen te blijven, dat slechts deze overdracht tot een langduriger succes kan leiden. Het zich laten verlokken tot een uiten van een latent of apert misprijzen indien de zieke niet snel genoeg vordert, markeert veelal het punt waarop de therapie beter in handen van een ander gelegd kan worden. Het is wellicht weinig mensen, die actief willen helpen, gegeven deze extreem uitputtende houding voldoende lang te continueren.

Oefentherapie

De ons inziens belangrijkste fysiotherapeutische aanpak is de oefentherapie, welke aanvankelijk geheel of gedeeltelijk passief doch zo snel mogelijk actief van karakter dient te zijn.

De actieve oefentherapie behelst de oefening van hoofd-, romp-, extremiteitenbewegingen, evenwichtsoefeningen, houdingscorrectie, functionele oefeningen als lopen, gaan zitten en opstaan, aankleden etc. Zeer speciaal wordt hierbij aandacht besteed aan de geassocieerde

bewegingen. Bij de rigide patiënten hebben de passieve dan wel actieve oefeningen, in hoog tempo uitgevoerd, volgens Temple Fay (aanvanke-lijk symmetrisch, daarna alternerend), die een ontspanning in de moto-riek brengen, een bijzonder gunstig resultaat. Wat de oefening van het lopen betreft blijkt de 'sailor's gait' volgens Temple Fay nuttig te zijn.

Waar paralysis agitans-patiënten in tegenwoordigheid van de fysio-therapeut soms zeer goede prestaties leveren, vallen zij niet zelden zodra zij de afdeling hebben verlaten terug in hun oude sloffende loop-patroon. Een niet erg stimulerende waarneming voor de therapeut! Even deprimerend werkt de noodzaak allerlei foefjes te moeten toe-passen teneinde de patiënten tot goede prestaties te brengen. Zonder deze bereiken ze het gewenste resultaat veelal niet. Een enkel voor-beeld illustreert dit. Indien Parkinson-patiënten uitgenodigd worden een bepaalde afstand te lopen, kleven ze aan de grond en tillen ze hun voeten niet of nauwelijks op ondanks herhaaldelijke aanmaningen. Als men evenwel op de vloer enkele objecten neerlegt, stappen ze daar mirabile dictu zonder moeite overheen. Bij de therapeut verwekken deze situa-ties begrijpelijk vaak wrevel en ergernis, omdat ze onwil suggereren. Parkinson-patiënten zijn evenwel gebonden aan een zeer concrete we-reld en daar handelen ze in. Van als-of bewegingen, meer naarmate die in dienst staan van de zelfexpressie, brengen ze weinig terecht. Concrete hindernissen vermogen wellicht de activiteit of agressie beter te structureren, te richten, dan een 'structuurloze' gladde vloer waarop ze moeten doen als-of en zich belachelijk voelen.

Oefentherapie in een spelsituatie en in groepsverband is ons inziens naast de individuele therapie noodzakelijk. Een paralysis agitans-pa-tiënt(e) in een zwembad met een bal lijkt een metamorfose te hebben ondergaan. Een hun toegeworpen bal weten ze vaak met ongelooflijke snelheid en precisie te vangen. Doch het gericht toewerpen van de bal naar een ander mislukt en verloopt zeer stroef. Het mikken in een basket daarentegen gelukt vaak merkwaardig goed. Slechts wanneer het doel een object is of een niet geliefd individu kan men wel waarne-men dat ze de bal trefzeker en hard weggooien. Behalve van de op-waartse druk, waardoor de bewegingen minder zwaartekracht hoeven te overwinnen, is het succes van de oefentherapie in het sportbad wellicht mede afhankelijk van de psychologische valentie van het warme wate-rige milieu. Daar komt nog bij, dat emotionele uitingen, ook de felle, in de concrete spelsituatie door de ander geaccepteerd worden. Zelfs is het dan toegestaan strak te spelen, waardoor een gedeelte van de agressie op gesublimeerde wijze kan afvloeien. Fel spel wordt vaak identiek gesteld met goed spel!

Wij hebben de indruk dat de samenstelling van de groep niet van wezenlijk belang is. Wellicht is het toch nuttig te vermelden, dat op onze afdeling, om praktische redenen, de Parkinson-patiënten veelal samen met klinisch psychiatrische patiënten aan de speltherapie deelnemen. Ook neurologische of orthopedische patiënten maken wel deel uit van het team.

Aan zaalbalspelen wordt door Parkinson-patiënten eveneens met plezier deelgenomen.

Verbetering van de ademhaling

Paralysis agitans-patiënten hebben frequent een verminderde ademhalingscapaciteit tengevolge van de vooroverneigende houding, de starre thorax en het krachtsverlies van de buikspieren. Opheffing van deze ongunstige factoren door een adequate fysiotherapie is daarom geïndiceerd. Daarenboven dient aandacht besteed te worden aan een verbetering van de hoesttechniek en zonodig een bronchiaaltoilet door middel van vibratie en tapotement te worden uitgevoerd.

IIb. LOGOPEDIE

De logopedische therapie bij de ziekte van Parkinson is een symptomatische. Daarbij valt steeds weer op dat men weinig succes boekt als men hun aparte ademhalingsoefeningen geeft teneinde een regelmatig ademhalingspatroon te verkrijgen of losstaande fonatie-oefeningen met het oogmerk een gemakkelijker te beheersen fonatie te bereiken. Dan juist worden naarmate de les vordert, de prestaties slechter. De oefeningen moeten daarentegen volledig ingelast worden in een expressieve therapie. Het is b.v. niet moeilijk een Parkinson-zieke luid en beter gearticuleerd te laten praten als men hem echt kwaad kan maken. Door deze en andere emoties met hun mimische en pantomimische expressie te oefenen, worden articulatie, fonatie en melodie eveneens verbeterd. Maar ook de logopediste moet vaak ervaren dat de zieke die ten overstaan van haar luid en helder sprak, tijdens de bezoeken weer binnensmonds mompelt.

IIc. STEREOTACTISCHE INGEPEN

De stereotactische ingrepen worden in het St. Radboud-Ziekenhuis uitgevoerd door de neurochirurgen Dr. H. A. D. Walder en E. Meyer. Hun

resultaten bij 44 patiënten met een Parkinson-syndroom werden door Walder (1966) beschreven. Daar hun patiënten deel uitmaken van de door ons bestudeerde groep, hoeven wij hier niet nader op in te gaan.

Walder (1966) bereikte een totale symptomatische genezing van de tremor bij 64% en van de rigiditeit bij 54% van de patiënten met de cryothalamotomie volgens Cooper. Een gedeeltelijke symptomatische verbetering van de tremor en rigiditeit hadden daarenboven 31% resp. 42% van de serie. Ter vergelijking willen we de resultaten van enkele andere onderzoekers weergeven.

Auteur	vermindering tremor	vermindering rigiditeit
Cooper (1961)	90 %	90 %
Krayenbühl e.a. (1963)	73,5%	73,5%
Waltz e.a. (1966)	90,6%	88,6%
Walder (1966)	95 %	96 %
Van Manen (1967)	90 %	90 %

Van Manen (1967) verkreeg met elektrocoagulatie van de nucleus ventralis lateralis thalami een volledige symptomatische genezing van de tremor en rigiditeit bij 65%, en een gedeeltelijke bij 25% van de patiënten. Ontegengesteld is het effect van een stereotactisch ingrijpen groter dan van medicamenteuze therapie.

Jammer genoeg echter komen niet alle Parkinson-patiënten voor een stereotactische ingreep in aanmerking. De meest gunstige kandidaten zijn niet-demente patiënten die aan hemiparkinsonisme lijden met slechts geringe progressie en niet te hoge leeftijd.

Als contra-indicaties voor het ondergaan van een stereotactische ingreep worden gehouden:

1. te hoge leeftijd.

Bij 1001 cryothalamotomieën vonden Waltz e.a. (1966) een significante relatie tussen de leeftijd van de patiënten enerzijds en de (post) operatieve mortaliteit, recidivering van symptomen, het hervinden van het evenwicht en verwardheid anderzijds. Hypertensie en diabetes deden het mortaliteitspercentage stijgen. Van Manen (1967) acht een arteriosclerotische hypertensie met een diastolische druk van 100 mm of lager geen contra-indicatie. Riechert (1965) is van mening, dat niet tot operatie mag worden overgegaan, indien een organisch psychosyndroom optreedt na een pneumencefalografie. Cooper (1960), England e.a. (1961), Spiegel e.a. (1962), Van Manen (1962, 1967), Mundinger e.a. (1963)

en Onuaguluchi (1964) om er slechts enkelen te noemen, waarschuwen tegen het lichtvaardig uitvoeren van een stereotactische operatie bij oude mensen, vooral als deze dementerende zijn. Enerzijds om reden van de eventueel optredende verwardheid, die vaak een langdurige en moeilijke bedverpleging noodzakelijk maakt, anderzijds vanwege de leeftijd welke een effectieve revalidatie verhindert. Als leeftijdsgrens van de niet-demente patiënten houdt men doorgaans 65 tot 70 jaar aan.

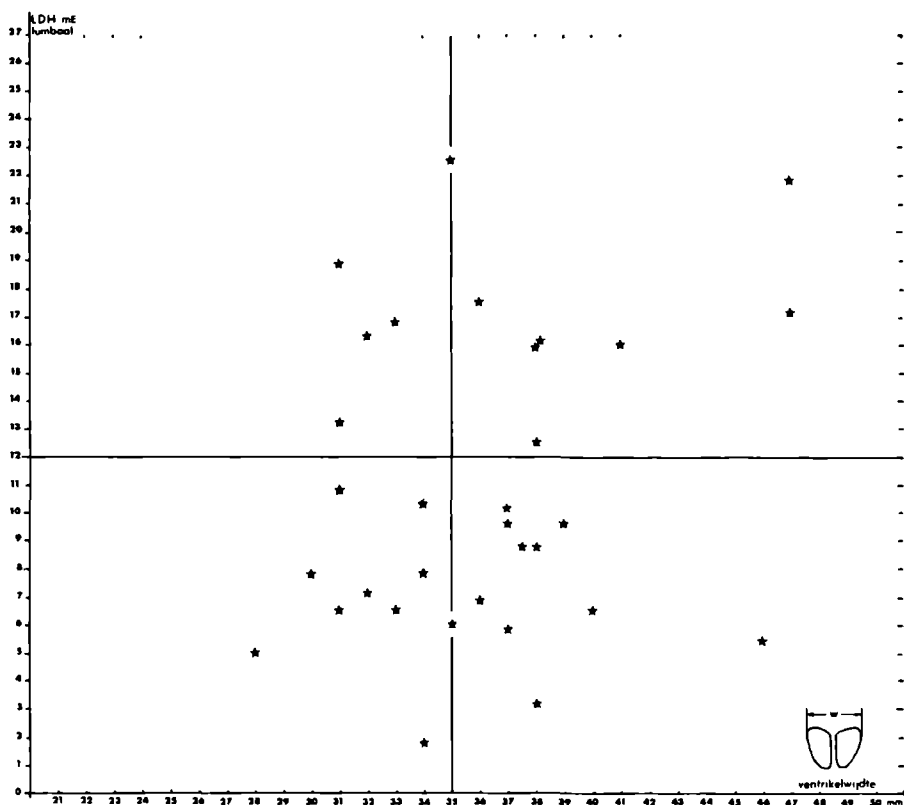
De verwardheid heeft een multiconditionele genese. Naast inefficiënte cerebrale circulatie en atrofia cerebri spelen de mate van het door de operatie verwekte oedeem en de preoperatieve labiliteit van de zieke waarschijnlijk een rol.

2. Diffuse veranderingen in het elektroencefalogram met verlangzaming van het tracé en slechte *réaction d'arrêt*, vooral als dit samengaat met corticale atrofie en wijde ventrikels (England e.a. 1959, Schwab 1960, Van Manen 1967). Het objectiveren van dit laatste vereist een pneumencefalografie, waardoor sommige paralyse agitante-zieken reeds psychotisch kunnen worden.

Lactaatdehydrogenase (LDH) is een in het cytoplasma gelegen enzym, dat bij celmembraanbeschadigingen gemakkelijk vrijkomt (De Robertis 1964, Whittaker 1964). Bepaling van het LDH-gehalte in de liquor zou daarom mogelijk een aanwijzing kunnen geven voor het bestaan van een actief cerebraal proces met celverval (Spolter e.a. 1962, Delank 1963, 1967, Drs. J.C.N. Kok, klinisch biochemicus, persoonlijke mededeling).

Bij 31 patiënten met een Parkinson-syndroom werd het totale LDH-gehalte van de bij de eerste lumbale punctie verkregen liquor spectrofotometrisch in ultra-violet licht met behulp van NADH bepaald. Op de voor de stereotactische ingreep gemaakte voor-achterwaartse Röntgenfoto's van het suboccipitale pneumencefalogram werd de breedte van het ventrikelsysteem gemeten door parallel-lopende raaklijnen te trekken aan de meest laterale begrenzing van de sella media en vervolgens deze breedte met een factor 0,83 te vermenigvuldigen teneinde de werkelijke waarde te verkrijgen. Het bleek ons nu, dat alle patiënten (7) die een ventrikelbreedte hadden groter dan 35 mm en een LDH-gehalte van de liquor dat hoger was dan 12 mE/ml (normale waarde $\pm 2,0$ s.d.) postoperatief een vaak dagenlang durende bewustzijnsverlaging hadden. Viermaal was er sprake van een uitgesproken Korsakowsyndroom en éénmaal van een tijdelijke hemiagnosie. (Figuur 6)

Vier patiënten die een liquor-LDH-gehalte hadden dat hoger was



Figuur 6

dan 12 mE, doch wier ventrikels minder dan 35 mm maten, toonden postoperatief geen afwijkingen evenmin als 10 patiënten die te wijde ventrikels hadden doch normale LDH-waarden. Acht patiënten met een ventrikelwijdte kleiner dan 35 mm en een LDH-gehalte lager dan 12 mE in de liquor hadden geen postoperatieve bewustzijnsstoornissen.

Twee patiënten met een normaal liquor-LDH-gehalte waren na de operatie dagenlang erg suf. Beiden leden aan een postencefalitisch Parkinsonisme.

De preoperatief geregistreeerde EEG's van de 9 patiënten, die postoperatief bewustzijnsstoornissen toonden, waren bij 4 gestoord. Het grondritme was iets te langzaam; alfa-activiteit van 8 Hz en voorkomen van diffuus verspreide, doch vooral frontale theta-activiteit van 4 tot 5 Hz, soms 6 tot 7 Hz. Deze 4 patiënten hadden na de operatie het amnestische symptomencomplex s. syndroom van Korsakow.

De onderzochte groep is slechts klein. Onze bevindingen suggereren evenwel, dat de combinatie van te hoog liquor-LDH en te wijde ventrikels, correleert met het optreden van postoperatieve mentale complicaties. Het omgekeerde is niet het geval. Indien men mag stellen dat een te hoge LDH-activiteit van de lumbale liquor beschouwd kan worden als een indicium voor actief neuronaal verval, suggereren onze bevindingen dat bij paralyse agitans-zieken postoperatieve mentale complicaties pas optreden indien het in gang zijnde atrofie-proces een bepaalde grens heeft overschreden. Zeer in het bijzonder dient men erop verdacht te zijn als bovendien het elektroencefalogram een te langzaam grondritme vertoont.

3. Sterke hypokinesie. Deze verdwijnt niet na een stereotactische ingreep (Cooper 1960, England e.a. 1961, Spiegel e.a. 1962, Krayenbühl e.a. 1963, Mundinger e.a. 1963, Van Manen 1967). In een groot percentage wordt ze juist erger na de ingreep (in 29% van de gevallen volgens Krayenbühl e.a. 1963).

De hypokinesie blijkt sterk gecorreleerd te zijn met het tekort aan dopamine in de basale ganglia. Stereotactische thalamotomieën hebben hierop geen gunstig effect.

Anderzijds is er wellicht nog een reden gelegen in het feit, dat zeer veel patiënten uiterlijk manmoedig, maar innerlijk vol angst de operatie ondergaan. Als we de hypothese aanhouden welke we in Hoofdstuk II uitwerkten, dat de rigiditeit de somatische manifestatie is van de agressief-defensieve strevingsinstelling, werpt dit misschien een licht op het postoperatieve wansucces met betrekking tot de hypokinesie. De rigiditeit wordt door de operatie te niet gedaan. Er rest de patiënt nu nog slechts de meer bij de subjectpool gelegen manifestatie van het gestoorde contact: de hypokinesie.

4. Zware bilaterale, de patiënten volledig invaliderende Parkinson-syndromen met contracturen. Deze patiënten winnen met de operatie nauwelijks iets (England e.a. 1961, Van Manen 1967).

5. Zware spraakstoornissen. Deze verergeren vaak, speciaal na linkszijdige of bilaterale operaties (Krayenbühl e.a. 1963, Hassler e.a. 1965, Hermann e.a. 1966, Schaltenbrand 1966). De deterioratie treedt vooral op als de gemaakte lesie te dicht bij of in de capsula interna is gelegen (Hassler e.a. 1965, Hermann e.a. 1966).

6. Als relatieve contra-indicaties beschouwen wij stoornissen van het cardio-circulatoire en pulmonale systeem.

III. INDIVIDUELE PSYCHOTHERAPIE

Paralysis agitans-patiënten zijn naar onze mening doorgaans te weinig gemotiveerd voor het ondergaan van een analytische vorm van psychotherapie. Daarbij komt dat ze hiervoor veelal reeds een te hoge leeftijd hebben. Ook een directieve therapie heeft weinig resultaat. Ze zeggen altijd 'te zullen proberen' en camoufleren hun geringe inzet voor een verandering van leefpatroon door reeds van te voren te stellen dat dit niet mogelijk is, omdat 'het nu eenmaal de aard van het beestje is'. Een echte non-directieve psychotherapie wordt veelal door hen ervaren als onzekerheid van de therapeut.

Wezenlijk lijkt ons, dat de psychotherapeut in een positieve overdrachtssituatie met de zieke geraakt, waarin deze zich veilig voelt. In een houding van wederzijdse sympathie is de zieke minder gespannen. De therapeut kan nu ook een echte ontspanningstherapie aanwenden, waarbij de patiënten in een riskerend vertrouwen leren hun lichamelijke gevoelens te aanvaarden en ermee om te gaan. Goedkeurende, stimulerende en geruststellende woorden van de therapeut mogen hierbij niet ontbreken. Indien het de patiënten gelukt enigszins verlost te worden van de hen bedreigende en overspoelende affecten, kan een grotere expansie van de fugale pool in hun contactname mogelijk worden. Herhalingen van deze zittingen geeft hun meer zelfvertrouwen. Indien dit stadium bereikt is, kan men proberen bovendien een milde directieve therapie toe te passen. Mendient bedacht te zijn op ernstige depressies en agressieve uitingen.

IV. SOCIAAL-PSYCHIATRISCHE BEGELEIDING

Naast de individuele medicamenteuze, fysio- en psychotherapie is een psychotherapeutische begeleiding van de huwelijkspartner en/of de gezinsleden gewenst. De bemoeienissen dienen vooral gericht te zijn op de sanering van huiselijke conflictsituaties, op het kweken van begrip voor de eigenaardigheden van de Parkinson-persoonlijkheid en speciaal ook voor de eventueel voorkomende kinesia paradoxa en de 'bevriezingen'. Al te vaak worden Parkinson-patiënten, ook door hun familieleden, geacht zich aan te stellen.

Een goede dienst kan de onder de sociale psychiater ressorterende maatschappelijk werker soms aan de paralysis agitans-zieken bewijzen door het treffen van regelingen, waardoor in hun dagelijks milieu materiële veranderingen kunnen worden aangebracht. Wij achten dit

wenselijk indien de patiënten zich moeilijk kunnen behelpen, terwijl ze voor verpleging nog niet in aanmerking komen. Het aanbrengen van gemakken in hun huis, zoals handgrepen op het toilet, een niet gladde vloer etc. en een hulp in de huishouding kan nodig zijn. Men kan hen helpen door richtlijnen te geven voor hun kleding; b.v. drukknopen, schoenen zonder veters, aparte hemden die sluiten op de borst en niet over het hoofd hoeven te worden aangetrokken, elastische manchetten etc. Het is voor Parkinson-patiënten vaak prettig indien de voorpoten van hun stoel wat korter worden gemaakt, zodat ze gemakkelijker kunnen opstaan. Het gebruik van warmwaterborden teneinde het koud worden van het middagmaal tegen te gaan, is zeer aan te bevelen. Toch aarzelen wij deze dingen voor te schrijven, omdat ze de patiënten vaak het gevoel zullen geven nu ook door de arts als invalide gewaardeerd te worden. Bovendien worden ze hierdoor niet zelden gestimuleerd in het nalaten van voldoende oefening thuis.

V. CONCLUSIE

In de praktijk van het therapeutisch handelen blijkt steeds weer dat het Parkinson-syndroom slechts te verbeteren is, als men de persoon als persoon zeer nabij komt. In de stoornis is de persoon zelf met zijn hele historiciteit meer present dan in meer instrumentele neurologische afwijkingen als b.v. een traumatische perifere zenuwlesie. Ter curering van het Parkinson-syndroom wordt een beduidend intensiever affectief rapport gevraagd. Blijkens onze ervaring is dit zelfs een noodzakelijke voorwaarde. De paralyse agitans-zieke bouwt zelf aan dit contact nauwelijks actief mee. Hij is primair de naar genegenheid dorstende, doch tezeldertijd de angstige, onverzettelijk afwerende.

Hieruit menen wij te mogen besluiten, dat ons standpunt ten aanzien van de paralyse agitans zoals wij dat uitwerkten in de eerste twee hoofdstukken op zijn minst waardevolle hypothesen bevat.

HOOFDSTUK VII

SLOTBESCHOUWINGEN

Men kan in navolging van Buytendijk (1965) bij de beschouwing van de menselijke lichamelijkheid vanuit antropologisch-fysiologisch standpunt hieraan verschillende aspecten onderscheiden:

- Het technische of machinale aspect, zoals dat materieel object is van fysische, fysiologische, anatomische en farmacologische studies, en andere discursieve abstractieve beschrijvingen. De lichamelijkheid verschijnt hier als een 'chose', losgemaakt uit de situationeel zinvolle context. Deze methode ontsluit enkel mogelijke grondvoorwaarden vóór, maar geen feitelijk gedrag; hooguit steunpunten voor het gedrag.
- Het aspect van de fysiogenese (Auersperg 1934), de autonoom zichzelf organiserende werkzaamheid van het organisme volgens een immanent schema, maar in haar verloop steeds als antwoord op een situationele ontmoeting, welke voor de mens uiteraard een menselijke ontmoeting is. Hierin wordt het boven beschreven aspect geheel opgenomen, en de wijze waarop dit aspect functioneert kan men feitelijk alleen in het licht van deze gesitueerdheid verstaan.
- Het aspect van het pathisch afgestemd zijn op de wereld kleurt de automatische zelforganisatie van het gesitueerde organisme. Dit timbre van de fysiogenese openbaart zich in de gestemdheid. Deze kan zo pregnant worden dat ze het bewustzijn thematiseert, waardoor het geleefde tot beleefde wordt, de gestemdheid tot een affectieve problematiek, waarin de coherentie met de wereld aangetast wordt.
- Het aspect van de beschikbaarheid, dat zich openbaart vanuit de op de wereld gerichte persoonlijke activiteit.

Terwille van de overzichtelijkheid zullen we dit schema in omgekeerde volgorde op de paralyse-agitans-zieken toepassen.

Het is evident, dat Parkinson-zieken doorgaans een verminderde beschikbaarheid van hun lichaam hebben. In het bijzonder is dat het geval in een Mitweltliche situatie. Vooral in deze situatie dringt het besef van hun lichamelijkheid zich voortdurend in de actualiteit. Zij wordt hinderlijk beleefd, hetgeen ten koste gaat van het geleefde motore bestaan;

zij hebben hun lichaam meer dan dat ze het spontaan zijn. Deze vreemding van hun eigen zelf maakt het verstaanbaar, dat deze patiënten vaak menen, dat hun bewegingen door externe oorzaken verhinderd worden: zij zelf kunnen er niet meer naar willekeur over beschikken. Anderzijds zijn er momenten dat Parkinson-patiënten nagenoeg alles kunnen doen, n.l. in de toestand van de kinesia paradoxa. Wij menen, dat deze paradox het beste belicht kan worden vanuit het pathische aspect van de situatie.

Het Parkinson-syndroom wordt primair gekenmerkt door een stoornis in de emotioneel-affectieve expressie; het pathisch aspect van hun bestaan is duidelijk gestoord. Het zijn affectief onrijpe mensen, zeer afhankelijk, zeer receptief ingesteld, niet in staat hun eigen authenticiteit tot ontplooiing te brengen. Deels is dit mogelijk constitutioneel gegeven, deels zeker ook exogeen geïnduceerd door milieuvloeden, die een veiligheid-schenkende geborgenheid verhinderden. Dit correleert met het bedreigende aspect en de grote macht, die de wereld bijzonder in haar kwaliteit als Mitwelt, voor hen betekent. Zij kunnen zichzelf van binnenuit niet voldoende vorm geven, en de affirmatie door anderen schijnt voor hen een wezensbehoefte. De wijze waarop zij hiermee klaar trachten te komen, heeft veel weg van die, waarop de psychastheen dat doet: door de normen van anderen te introjecteren, zich conformistisch te gedragen voorkomt men kritiek en houdt men zich acceptabel. Een andere wijze van zich gedragen, teneinde die bedreigende wereld te ontlopen, is gelegen in het laten vallen van de authentieke pathische contactname, door de fluency van de emotionele expressie te onderdrukken. *) Dit imponeert als initiatiefverlies (Mangel an Antrieb), gebrek aan motivatie, hypokinesie of verbreking van het engagement, al naar gelang het standpunt van de onderzoeker. Doch ook een actief zich schrap zetten tegen externe invloeden is mogelijk: de rigiditeit.

Hypokinesie, rigiditeit en tremor zijn gedragswijzen en onthullen hoe de patiënt in dialectiek met zijn wereld staat. In de hypokinesie heeft de patiënt zich helemaal teruggetrokken op de subjectpool van deze relatie, hij komt niet uit zijn schulp. In de rigiditeit treedt hij zijn wereld nog enigszins tegemoet, zij het in de modus van verzet; actief verzet tegen de bedreiging van buiten, passief verzet door remming van de eigen conatus, die hen kwetsbaar maakt. In de tremor vindt men een meer angstig apert aan de wereld overgeleverd zijn a.h.w. zonder weer geabsorbeerd door de objectpool van de verhouding, en meest duidelijk met de situatie fluctuerend.

*) In dit kader is het opmerkelijk dat de reuk, de pathische zin bij uitstek, vaak wordt uitgeschakeld.

Hypokinesie is o.i. het meest nabij de subjectpool gelegen (Ich-nah), de tremor het meest bij de objectpool (Ich-fern), terwijl de rigiditeit een middenpositie inneemt. Deze gedragsvormen onthullen de diepte van deze stoornis, en in wezen de sterkte van de socio-affectieve problematiek.

Bij de kinesia paradoxa heeft de patiënt een normale beschikbaarheid en bruikbaarheid van zijn lichamelijke hervonden, hetgeen niet los gezien kan worden van de pathische gesteldheid van de paralyse agitans-patiënt. De kinesia paradoxa is gecorreleerd met een structurering van zijn diffuse angstige onzekerheid. Dit kan op positieve manier gebeuren als men een bedreigingsvrije situatie voor hem creëert en op negatieve manier doordat zijn angst zich verdicht tot vrees in de onmiddellijke en eenduidige bedreiging van de concrete situatie.

In het hypokinetische en het gewone gedrag (kinesia paradoxa) toont het lichaam de pathische zin van de situatie. Men moet wel aannemen, zonder dat we overigens weten hoe dat in zijn werk gaat, dat de lichamelijke inclusief de nervale zijnswijze onder de pathische betekenisverlening, die van het subject uitgaat, zich zelf anders en automatisch organiseert. Deze fysiogenesen verwijzen dus naar de pathische organisatie van de persoon, anderzijds evenzeer naar de gegeven technisch nervale mogelijkheden, welke als steunpunt voor het gedrag fungeren. Dat deze niet als *causa efficiens* werkzaam zijn, bewijst het feit van het samengaan van een nagenoeg identieke biochemische organisatie met geheel verschillende gedragspatronen.

De fysiologische, biochemische, farmacologische, anatomische en andere positief wetenschappelijke inventarisaties van de materieel gegeven mogelijkheden, zijn onmisbaar, maar geven geen inzicht per se in de feitelijkheid van het humane functioneren. Deze disciplines immers zien methodisch abstractief geheel af van de zinssamenhangen van dat gebeuren, als persoonlijke prestatie, maar kunnen bovendien de zinsstructuur van het technische proces zélf niet onthullen.

Binnen het kader van het technisch aspect blijkt een absolute of relatieve dopaminedeficiëntie in het neostriatum van hypokinetische Parkinson-patiënten een constante bevinding. In onze literatuurstudie toonden we, dat de activiteit van de caudatusneuronen in belangrijke mate afhangt van het hierop inwerkende dopamine, acetylcholine, absoluut en in hun onderlinge verhouding. Het klinisch waarneembare hypokinetische gedrag correleert met een gebrek aan dopamine in genoemde structuur, de rigiditeit met een domineren van acetylcholine in de dopamine-acetylcholine-balans. Deze veronderstelling vindt indirect steun in het feit, dat de hypokinesie vermindert door toediening

van L-dopa en de rigiditeit door centraal werkende cholinolytica.

Op grond van literatuurstudie lijkt het ons aannemelijk, dat rigiditeit voor een belangrijk deel steunt op de hyperactiviteit van het statische fusimotore systeem. Afferente informaties van de groep-II-afferenten gaan naar de ventrolaterale kern van de thalamus en waarschijnlijk ook naar het centre médian. Als het waar is, dat de nucleus niger op het ventrobasale thalamuscomplex evenals op het putamen een overwegend inhiberende invloed uitoefent, dan mag men verwachten, dat de repercuussies van de groep-II-afferente thalamopetale invloeden ter plaatse overmatig sterk zijn. Bijgevolg is de geïntegreerde invloed van deze structuur op de tegmentale formatio reticularis van waaruit dynamische en statische gamma-motoneuronen afzonderlijk kunnen worden beïnvloed, te overvloedig. Waar spasticiteit gecorreleerd is met een hyperactief dynamisch fusimotorisch systeem, wordt rigiditeit bovendien gekenmerkt door een sterke statische fusimotore activiteit. Doorsnijding van de pyramidebaan heft de rigiditeit niet op. Pallidotomie en coagulatie van de nucleus ventrolateralis thalami daarentegen wel. Rigiditeit lijkt dus subcorticaal gereguleerd te worden, d.w.z. vanuit structuren die betrokken zijn bij de bemiddeling van de realisatie van in- en uitwendige aspecten van het emotionele leven. Nog steeds heeft men onvoldoende inzicht in de technische noch in de zelfontworpen somatische herorganisatie van de menselijke lichamelijkeheid. Deze problematiek ligt nog scherper bij de Parkinson-tremor. In het gehele ventrobasale thalamus-complex kan een ritmische elektrische activiteit worden afgeleid, die via neocortex en corticomotoneuronale axonen de alfa-motoneuronen in een ritmische excitatietoestand kan brengen.

Tenslotte moet men niet uit het oog verliezen, dat deze vier aspecten principieel open liggen voor beïnvloeding door de vrije wil. Zo kunnen Parkinson-patiënten soms hun tremor en rigiditeit tijdelijk afleggen. Dit houdt in, dat de ziekte tot op zekere hoogte een eigen keuze betekent.

Resumerend kan men stellen, dat het motorische bestaan afhangt van:

- De vrije wil,
- De habituele stemmingsmatige en psychisch-intentionele gevoelssfeer, welke in hoge mate door constitutie en vroegkinderlijke levenservaringen bepaald wordt,
- De aard en het niveau van de individuele en collectieve betekenisverlening aan de onmiddellijke situatie,
- De actuele functionele zijnswijze van de nervale organisatie en de overige aspecten van het motore lichaam,
- Tenslotte de fysicochemische processen in cerebro en het extraner-

vale lichaam, welke deels ook genotypisch gefundeerd zijn.

Op de constitutieproblematiek van paralysis agitans-zieken willen we kort ingaan. Het merendeel van de door ons geobserveerde Parkinson-patiënten toonde een mengeling van endomorfe en ectomorfe trekken. Sheldon acht hiermede correlaat een bepaalde gecaardheid van het temperament in casu viscerotonie resp. cerebrotonie. Een gelijkelijk aanwezig zijn van beide temperamentsmodi binnen een individu moet wel een door innerlijke contraire tendenties gespannen mozaïek opleveren. Wat onze groep paralysis agitans-zieken betreft is opgevallen, dat somatisch de endomorfie overweegt en temperamenttypologisch de cerebrotonie. Ook het omgekeerde nl. een combinatie van overwegend ectomorfe habitus met viscerotoon temperament kwam voor, doch veel minder frequent (o.a. patiënt 6).

Onder temperament verstaan wij hier met Calon en Prick (1958) de 'constitutioneel bepaalde wijze van ontvankelijkheid en reagibiliteit van het individu ten aanzien van al zijn psychische activiteiten en de motorische expressies daarvan samengaand met een bepaalde vitale grondtonus'. Het temperament vervat in zich een aanzet tot persoonlijkheidseigenschappen.

De cerebrotoon wordt gekenmerkt door terughoudendheid, spanning en remming in de lichamelijke en psychische attitude, tot werkelijke ontspanning is hij niet in staat. Hij vertoont een sterke neiging tot psychisch reageren, rustige zekerheid ontbreekt hem. Hij is geremd, doordat hij voortdurend bij zichzelf aan het wikken en wegen is. Spontaan handelend optreden is hem vreemd. De cerebrotone mens is gaarne alleen en bindt zich niet gemakkelijk aan anderen. Hij leeft voortdurend in een gevoel van onzekerheid en kan pas zichzelf zijn in het beschut zijn tegen een dreigende Mitwelt. Hij vermijdt openbaarheid en opvallendheid. Zijn intuïtie is sterk en juist, hij is hyperalert. Zijn stem is klankloos gespannen en zonder resonantie. Hij heeft een betrekkelijk klein gezicht in verhouding tot het neurocranium. Hij is niet zelf het centrum van de relatie tot zijn Mitwelt, maar juist buitengewoon gevoelig voor de sanctionerende rol van de ander. Restrictieve emoties van angst en vrees staan op de voorgrond. Het onverwachte is gauw kritiek.

De viscerotone mens houdt van behaaglijkheid, is duidelijk extravert ingesteld, en heeft een uitgesproken interesse in andere mensen. Doordat hij sterk sociaal is, lijdt hij onder iedere isolering. Hij leeft symbiontisch assimilatief met de wereld, streeft naar geborgenheid en affectieve affirmatie. Hij heeft een grote neiging tot conservatisme en

conformisme. Hij stelt prijs op vaste patronen in de omgang, vormelijkheid, ritueel en ceremonieel. Hij is sterk gebonden aan de concrete nabije wereld. Zijn hoofd en hals, rompen proximale ledematen zijn rond.

Bij het overzien van de hier beschreven kenmerken zal hun toepasbaarheid op de lijder aan de ziekte van Parkinson duidelijk opvallen. In somatisch opzicht zijn ze overwegend endomorf, in temperamenttypologisch opzicht echter vertonen zij de psychische eigenschappen, die behoren bij het ectomorfe constitutietype; zo doet zich hun uitwendige werkelijkheid voor. Bij diepergaande beschouwing ontdekt men evenwel, dat deze cerebrotone de viscerotone 'schets van het bestaan' zeker niet uitsluit. Hoe komt het, dat somatisch overwegend endomorfe typen zich cerebrotone gedragen? Deze mogelijkheid is fundamenteel gegeven in het constitutionele mengtype van de Parkinson-lijder. Dat juist deze mogelijkheid geactualiseerd wordt, kan mede zijn grond vinden in de aard van de habituele situationele omstandigheden. De gezinssfeer bood doorgaans onvoldoende geborgenheid, doordat het objectief te weinig bood of de aanspraken van de patiënt relatief te hoog waren. In beide gevallen hield dit voor de patiënt een frustratie of neurotisatie in. In veel gezinnen hing bovendien een klimaat waarin gestreefd werd naar een leefpatroon conform de normen, waarbij het spontane emotionele niet tot ontwikkeling kwam. Het milieu kan daarom de cerebrotone pool begunstigen en de orale behoeften doen stuwen. Bovendien leidt een eenzijdige training van de motoriek als handelingsmotoriek, terwijl de psychomotoriek verwaarloosd wordt, tot een expressiefonvermogen, waardoor het affect moet stuwen, welke nood uiteraard evenmin adequaat tot uitdrukking gebracht kan worden. De hiermee verbonden minderwaardigheidsgevoelens en angsten beïnvloeden de motoriek op hun beurt ongunstig (Prick 1963). Tenslotte heeft ook de reflexieve attitude t.a.v. het eigen motorisch gebeuren een negatief effect hierop. De Parkinson-patiënt belandt aldus in een vicieuze cirkel, welke hijzelf veelal niet kan doorbreken. Wij menen, dat de psychische constellatie samenhangt met en geïnduceerd wordt door:

- Constitutie en het daarin verankerde temperament,
- Frustratie en neurotisatie in de jeugd,
- Eventueel genetisch bepaalde of exogeen geïnduceerde deficiënte psychomotore mogelijkheden, die tot affectstuwing aanleiding geven,
- De reactie van de lijder op zijn ziek-zijn, hetgeen zich voornamelijk openbaart in reactieve ontstemmingen.

De ziekte van Parkinson heeft een multiconditionele genese. In het voorgaande hebben wij gesteld, dat het belangrijkste aspect van het syn-

droom de stoornis is van de psychomotoriek welke de gestoorde pathische relatie tot de Mitwelt exprimeert. Kinesia paradoxa enerzijds en akinetisch mutisme anderzijds tonen ons, dat eventuele organisch cerebrale lesies niet causaal determinerend zijn. Zij zijn ten nauwste verbonden met en een expressie van het slagen of mislukken van de greep van de patiënt op zijn conatieve instelling ten aanzien van zijn Mitwelt. Wanneer deze relatie normaal is en de patiënt zichzelf structurerend centrum weet in deze relatie (b.v. bij positieve overdracht of uiterste nood) treedt soms een normaal gedrag op; in die situaties waarin de patiënt zich niet kan handhaven, verschijnt het syndroom.

Het gedrag voltrekt zich in een Gestaltskreis; in, aan en door de wereld. Endogene en exogene factoren kunnen deze verstoren.

Als endogene factor moet het tanen van de vitaliteit genoemd worden b.v. in de involutie. Juist mensen, die zichzelf niet op authentieke wijze gerealiseerd hebben, zoals b.v. Parkinson-patiënten, zullen hier in versterkte mate onder lijden. Het spreekt vanzelf, dat een constitutioneel astheen moment, zoals b.v. in de psychasthenie, zeer ongunstig werkt (Lit 1956). In deze context is het niet vreemd, dat het syndroom doorgaans optreedt na het 45e jaar en veelal tussen het 50e en 60e.

Waar paralysis agitans-kandidaten een verlies tonen in de dynamiek van hun emotionele motoriek, zal een stoornis binnen die hersenstructuren, welke als speciale conditie fungeren voor dit gedrag als een somatisch Entgegenkommen werken. Als zodanig zijn genetische, infectieuze, traumatische, degeneratieve afwijkingen van, en bepaalde medicamenteuze invloeden op het extrapyramidale systeem van belang.

Als exogene factoren kunnen worden aangerekend psychotraumatische gebeurtenissen, die een inbreuk maken op de geborgenheid van de patiënt en die door hem niet kunnen worden geïntegreerd (b.v. in gezinssfeer of werkmilieu e.d.).

SAMENVATTING

Enkele aspecten van de ziekte van Parkinson

Hoofdstuk I. De biografische anamnese

Op grond van biografische anamnestiche informaties blijkt, dat men bij genuine Parkinson-patiënten beter kan spreken van typische persoonlijkheidsdynamismen dan van een klassieke persoonlijkheidsstructuur. We hebben vier patiënten wat uitvoeriger beschreven.

Er is objectief en subjectief verband tussen intensiteit van de klachten en emotionaliteit.

Bescherming van de eigen gefrustreerde passief-receptieve behoeften blijkt een centraal aspect alsmede een diffuse angst, die bij objectbinding haar desintegrerende werking deels verliest. Psychasthenie is niet obligaat.

Hoofdstuk II. Klinische aspecten van de ziekte van Parkinson

In + 20% komt het syndroom familiair voor.

In de prodromale fase vindt men stoornissen op laag personaal niveau zoals niet scherp afgrensbare knagende onlustsensaties of pijnen, vitaal depressieve stemmingsstoornissen, neurastheniforme klachten en soms 'blokkeringen' (plotseling afbreken van bewegen, denken, voelen). In de manifeste fase treft men veelal de trias van tremoren, rigiditeit en hypokinesie. Tremoren markeren voor de patiënt zelf veelal het objectieve begin van zijn ziek-zijn. In de rigiditeit zien wij een hypertonie, die antropologisch geduid kan worden als een actieve en passieve defensie en die zich aan de onderzoeker voordoet als een plastische weerstand. In de hypokinesie, die evenals de rigiditeit en de tremoren niet enkel uit technisch nervale defecten begrepen kan worden, zien we een motorische verschraling, die correleert met het laten vallen van eigen actieve conatus. De intensiteit van het syndroom varieert met de pathische doorleving van de Mitwelt.

Voorts hebben we enige aandacht besteed aan secundaire skeletdeformiteiten, vegetatieve stoornissen, reukstoornissen en de differentieële diagnose.

Hoofdstuk III. De nervale functioneel-structurele fundering van de somato- en psychomotoriek

De historisch gegroeide nomenclatuur 'pyramidaal' - 'extra-pyramidaal', welke in de kliniek gebezigd wordt, kan adequater omschreven worden als 'cortico-spinaal' resp. 'cortico-subcortico-spinaal'. Beide systemen moeten niet als antagonisten doch juist als synergisten worden opgevat. Het feit evenwel, dat de basale ganglia sterke structurele verbindingen hebben met het visceral-emotional brain, dien- en mesencefalon suggereert, dat zij overwegend betrokken zijn bij de houding en expressie van het subject. Parkinsonisme en stoornissen in dit systeem correleren sterk. Dit subcorticale systeem doet zijn invloed op segmentaal niveau overwegend gelden via een polysynaptische projectie op waarschijnlijk interneuronen en/of fusimotoneuronen.

Hoofdstuk IV. Over de mogelijke fysiologische ontstaansvoorwaarden van hypokinesie, rigiditeit en tremor

Het symptoom hypokinesie is een specifiek verschijnsel, dat voor kan komen bij uiteenlopende organisch cerebrale stoornissen. Bovendien getuigt het van een veranderde dialectiek van het subject met zijn wereld in die zin, dat de wereld zijn Aufforderungscharakter verliest.

Rigiditeit als Parkinson-symptoom kan hypothetisch verklaard worden uit een hyperfunctie van het statisch fusimotore systeem; ook het dynamisch fusimotore systeem is hierbij waarschijnlijk hyperfunctioneel. Beide systemen zouden separaat centraal gereguleerd worden. Stereotactische destructie van de nucleus ventralis lateralis thalami vermindert de rigiditeit.

De Parkinson-tremor is mogelijk een uiting van een ritmische thalamische activiteit, die via cortex en corticospinale systeem een exciterend effect heeft op de motorische voorhoorncel.

Hoofdstuk V. Farmacologische en biochemische aspecten van de ziekte van Parkinson

Rigiditeit en hypokinesie correleren met de balans van dopamine en acetylcholine binnen het neostriatum. Het dopaminetekort gaat samen met hypokinesie. Wij vermelden enkele klinische observaties betreffende de invloed van L-dopa en desipramine.

Centraal werkende cholinolytica verminderen de rigiditeit.

Dit farmacologisch Parkinson-model kozen we als vertrekpunt voor de medicamenteuze therapie.

Hoofdstuk VI. De therapie

Het effect van alle conservatieve therapieën staat of valt met het rapport tussen Parkinson-patiënt en therapeut. De fundamentele passief-receptieve en oncreatieve aard van deze patiënten treedt hier scherp naar voren. Er is geen therapie buiten de persoon om.

Bepaling van liquor-LDH en ventrikelvrijheid biedt mogelijk een houvast voor de predictie van het postoperatieve verloop na stereotactische ingrepen. Wij onderzochten dit bij 31 patiënten. Bij 7 hiervan, die een verhoogd liquor-LDH hadden én een te sterke verwijding van het ventrikelsysteem traden postoperatief verwardheidstoestanden of sterke somnolentie op.

Hoofdstuk VII. Slotbeschouwingen

We hebben in dit hoofdstuk het paralyse agitans-lieden antropologisch-fysiologisch belicht tegen de achtergrond van de door Buytendijk gemaakte onderscheidingen (machinaal-technisch, fysiogenetisch, pathisch en beschikbaarheid) binnen de menselijke lichamelijkeheid, daarbij ruimte latend voor de inwerking van de vrije wil.

De verminderde beschikbaarheid kan het best vanuit het pathische aspect doorlicht worden. Ons inziens biedt de constitutie- en temperamentstypologie van Sheldon waardevolle begrippen ter beschrijving van de bij Parkinson-patiënten doorgaans aangetroffen discrepantie tussen de somatische en psychische aspecten van zijn persoon, resp. endomorfie en cerebrotonie. Deze discrepantie in samenwerking met het milieu kan o.i. het syndroom uitlokken, vooral wanneer de vitaliteit taant, functiestoornissen optreden in het nervale systeem dat het psychomotore gedrag bemiddelt, en/of in geval van onverwerkbare psychotraumatische gebeurtenissen.

SUMMARY

Some aspects of Parkinson's disease

Chapter I. Biographical anamnesis

There is evidence from biographical anamnestic information, that it is more adequate to talk of typical personality dynamisms in patients suffering from genuine Parkinsonism than of a classic personality structure.

We have given an extensive description of four patients. There is an objective and subjective relation between degree of suffering and emotional life. Central aspects seem to be the protection of the individual's own frustrated passive-receptive needs, and diffuse anxiety which loses its disintegrating effect if it finds an object.

Psychasthenia is not necessary.

Chapter II. Clinical aspects of Parkinson's disease

There is a familial occurrence in about 20% of cases. In the prodromal phase disturbances at a low personal level are found, such as poorly definable rheumatoid sensations of displeasure or pains, disturbances of mood, c.q. vital depressions, neurastheniform complaints and incidental blocking (sudden block in the stream of movement, thought and emotions).

In the clinical stage of the disease usually a trias of tremor, rigidity and hypokinesia is seen. For the patient himself the tremor mostly seems to be the objective sign of the onset of his illness.

We see rigidity as a hypertonia, which can be interpreted anthropologically as an active and passive defence; it presents itself in the neurological assessment as a plastic resistance.

We see hypokinesia, which just like rigidity and tremor cannot sufficiently be understood from technical neural defects, as a motor impoverishment which correlates with a decline in the individual's own active conative intentionality. The severity of the syndrome changes with the pathetic experiencing of the social atmosphere.

Moreover we paid some attention to secondary skeletal deformities, vegetative disturbances, disturbances of smell and differential diagnoses.

Chapter III. The neural-functional base of somato- and psychomotor activities

The traditional distinction in nomenclature between 'pyramidal' and 'extrapyramidal' used in the neurological clinic, can more adequately be replaced by 'corticospinal' and 'cortico-subcortico-spinal' respectively. Both of these systems function as synergists not as antagonists. The fact, that basal ganglia are intimately connected with the visceral-emotional brain, dien- and mesencephalon, suggests, that they are predominantly concerned with posture and expression. There is a strong correlation between Parkinsonism and abnormalities in this system. This subcortical system exerts its influence at segmental level mainly via polysynaptic projections, probably on interneurons and/or fusimotoneurons.

Chapter IV. On the possible physiological base of hypokinesia, rigidity and tremor

The symptom of hypokinesia is an aspecific sign, seen in different organic cerebral disturbances; besides this it gives evidence of a changed dialectic interrelation of the subject with his world, in this way that the world appears to have lost its appeal.

Rigidity as a symptom of Parkinsonism can hypothetically be understood as a hyperfunction of the static fusimotor system; the dynamic fusimotor system being engaged also. There is a separate central control of both of these systems. Thalamotomy reduces rigidity.

The Parkinsonian tremor is probably related to a rhythmical intrathalamic activity, which discharges via the corticospinal system.

Chapter V. Pharmacological and biochemical aspects of Parkinson's disease

Rigidity and hypokinesia are correlated with the balance of dopamine and acetylcholine in the neostriatum. The shortage of dopamine is associated with hypokinesia.

We have mentioned some clinical observations on L-dopa and desipramine. Rigidity is reduced by centrally acting cholinolytics. We have chosen this pharmacological model as the base for our drug-therapy.

Chapter VI. Therapy

The effect of all conservative therapy depends entirely on the rapport between patient and therapist. The fundamental passive-receptive nature and lack of creativity of these patients is striking. No therapy

can be successful which does not take the person of the patient into account.

Determination of the amount of liquor-lactodehydrogenase and widening of the ventricular system has some predictive value regarding the mental state of the patient following stereotactic operation. We assessed this in thirty-one patients. In seven cases of increased liquor-LDH in combination with a marked enlargement of the ventricular system, stereotactic operation was followed by somnolence and confusional states.

Chapter VII. Final remarks

In this chapter we have put the problem on the background of the anthropological-physiological approach of Buytendijk, who distinguishes within the human 'corps-sujet' mechanical-technical, physiogenetic, pathetic aspects as well as the aspect of serviceableness or availability, not excluding the role of the free will. The lack of serviceableness or availability can best be understood in the light of the pathetic aspect.

As we see it, the theory of Sheldon furnishes valuable concepts for description of the discongruence mostly seen in Parkinson patients between somatic and psychic aspects, endomorphism and cerebrotonism respectively. It is our impression, that confrontation of this discrepancy with certain environmental factors is able to provoke this syndrome, especially when vitality is waning and when there are functional disturbances in that part of the nervous system, which mediates psychomotor behaviour and/or in the case of psychotraumatic events that cannot be integrated.

LITERATUUR

- ADAMS, J.E., RUTKIN, B.B.: Lesions of the centrum medianum in the treatment of movement disorders - *Confin.Neurol.*26 (1965) 231-236
- AGHAJANIAN, G.K., ROSECRANS, J.A., SHEARD, M.M.: Serotonine: release in the forebrain by stimulation of midbrain raphé - *Science* 156 (1967) 402-403
- AJURIAGUERRA, J.DE, BLANC, C.: Le rhinencephale dans l'organisation cérébrale. Neurologie du système limbique d'après les faits et les hypothèses - *Physiologie et pathologie du rhinencephale.* Paris, Masson 1961, pp.297-337
- ALBERTS, W.W., LIBET, B., WRIGHT, E.W., FEINSTEIN, B.: Physiological mechanisms of tremor and rigidity in Parkinsonism - *Confin.Neurol.*26 (1965) 318-327
- ALNAES, E., JANSEN, J.K.S., RUDJORD, T.: Fusimotor activity in the spinal cat - *Acta Physiol.Scand.*63 (1965) 197-212
- ANDEL, H.VAN: Enkele klinische en pathofysiologische beschouwingen over het catatonieprobleem - *Proefschrift Amsterdam* 1958
- ANDÉN, N.-E., CARLSSON, A., DAHLSTRÖM, A., FUXE, K., HILLARP, N.-Å., LARSSON, K.: Demonstration and mapping out of nigro-neostriatal dopamine neurones - *Life Sci.*3 (1964) 523-530
- ANDÉN, N.-E., DAHLSTRÖM, A., FUXE, K., LARSSON, K., OLSON, L., UNGERSTEDT, U.: Ascending monoamine neurones to the telencephalon and diencephalon - *Acta Physiol.Scand.*67 (1966) 313-226
- ANDÉN, N.-E., FUXE, K., LARSSON, K.: Effect of large mesencephalic-diencephalic lesions on the noradrenalin, dopamine and 5-hydroxytryptamine neurones of the central nervous system - *Experientia* 22 (1966) 842-843
- ANDERSEN, P., CURTIS, D.R.: The excitation of thalamic neurones by acetylcholine - *Acta Physiol.Scand.*61 (1964a) 85-99
- ANDERSEN, P., CURTIS, D.R.: The pharmacology of the synaptic and acetylcholine-induced excitation of ventrobasal thalamic neurones - *Acta Physiol.Scand.*61 (1964b) 100-120
- ANDERSEN, P., BROOKS, C.Mc.C., ECCLES, J.C., SEARS, T.A.: The

- ventrobasal nucleus of the thalamus: potential fields, synaptic transmission and excitability of both presynaptic and postsynaptic components - *J.Physiol. (Lond.)* 174 (1964c) 348-369
- ANDERSEN, P., ECCLES, J.C., SEARS, T.A.: Cortically evoked depolarization of primary afferent fibers in the spinal cord - *J.Neurophys.* 27 (1964d) 63-77
- ANDERSSON, S.A., LANDGREN, S., WOLSK, D.: The thalamic relay and cortical projection of group I muscle afferents from the forelimb of the cat - *J.Physiol. (Lond.)* 183 (1966) 576-591
- ANGEVINE, J.B., LOCKE, S., YAKOVLEV, P.I.: Limbic nuclei of thalamus and connections of limbic cortex: IV thalamocortical projection of the ventral anterior nucleus in man - *Arch.Neurol.* 7 (1962) 518-528
- APPELBERG, B.: A rubro-olivary pathway. II. Simultaneous action on dynamic fusimotor neurones and the activity of the posterior lobe of the cerebellar cortex - *Exp.Brain Res.* 3 (1967) 382-390
- APPELBERG, B., BESSOU, P., LAPORTE, Y.: Action of static and dynamic fusimotor fibres on secondary endings of cat's spindles - *J.Physiol. (Lond.)* 185 (1966) 160-171
- APPELBERG, B., EMONET-DEMAND, F.: Central control of static and dynamic sensitivities of muscle spindle primary endings - *Acta Physiol.Scand.* 63 (1965) 487-494
- APPELBERG, B., MOLANDER, C.: A rubro-olivary pathway. I. Identification of a descending system for control of the dynamic sensitivity of muscle spindles - *Exp.Brain Res.* 3 (1967) 372-381
- ARANDA, C.L., ROCAMORA, R.G., ASENJO, G.A., CHIORINO, R.R., DONOSO, Y.P.: Alpha and gamma motor systems in extrapyramidal disease - *Confin.Neurol.* 27 (1966) 230-233
- ARVIDSSON, J., JURNA, I., STEG, G.: Striatal and spinal lesion eliminating reserpine and physostigmine rigidity - *Life Sci.* 6 (1967) 2017-2020
- ASHCROFT, G.W., SHARMAN, D.F.: 5-Hydroxyindoles in human cerebrospinal fluids - *Nature* 186 (1960) 1050-1051
- BABINSKI, J., JARKOWSKI, J., PLICHET: Kinésie paradoxale. Mutisme parkinsonien - *Rev.Neurol. (Paris)* 37 (1921) 1266-1270
- BAKER, A.B.: Clinical neurology. New York. Hoeber-Harper. 2nd ed. 1962
- BARBEAU, A.: Preliminary observation on abnormal catecholamine metabolism in basal ganglia diseases - *Neurology* 10 (1960) 442-451
- BARBEAU, A.: The pathogenesis of Parkinson's disease: a new hypo-

- thesis - Canad.Med.Ass.J.87 (1962) 802-807
- BARBEAU, A.: Etiology and pathogenesis. Recent developments - Appl. Therap.9 (1967) 448-450
- BARBEAU, A.: The 'pink spot', 3,4-dimethoxyphenylethylamine and dopamine. Relationship to Parkinson's disease and to schizophrenia - Rev.Canad.Biol.26 (1967) 55-79
- BARBEAU, A., JASMIN, G., DUCHASTEL, Y.: Biochemistry of Parkinson's disease - Neurology 13 (1963) 56-58
- BARBEAU, A., MURPHY, G.F., SOURKES, TH.L.: Excretion of dopamine in diseases of basal ganglia - Science 133 (1961) 1706-1707
- BARBEAU, A., RAYMOND-TREMBLAY, D.: Recent biochemical studies in Parkinson's disease and position of the problem - Parkinson's disease. Ed.A.Barbeau. New York 1965. pp.79-94
- BARBEAU, A., SOURKES, T.L., MURPHY, G.F.: Les catécholamines dans la maladie de Parkinson - Monoamines et système nerveux central. Ed.J.de Ajuriaguerra. Paris. Masson. 1962. pp.247-262
- BARBEAU, A., SOURKES, T.L., MURPHY, G.F.: 1962 gecit. bij Barbeau, A., Raymond-Tremblay, D. 1965
- BARBEAU, A., TÉTREAULT, L., OLIVA, L., MORAZAIN, L., CARDIN, I.: Pharmacology of akinesia. Investigations on 3,4 dimethoxyphenylethylamine - Nature (Lond.) 209 (1966) 719-721
- BARKER, D.: The innervation of the muscle spindle - Quart.J.Microsc. Sci.89 (1948) 143-186
- BARRIS, R.W., SCHUMAN, H.R.: Bilateral anterior cingulate gyrus lesions. Syndrom of anterior cingulate gyrus - Neurology 3 (1953) 44-52
- BARTHOLINI, G., PLETSCHER, A.: Cerebral accumulation and metabolism of C¹⁴-dopa after selective inhibition of peripheral decarboxylase - J.Pharmacol.Exp.Ther.161 (1968) 14-20
- BECKER, H.: Über die Depression im Alter - Nervenarzt 35 (1964) 401-404
- BECKER, P.E.: Humangenetik. Band V/1 - Stuttgart. Thieme. 1966
- BENDA, C.E., COBB, S.: On the pathogenesis of paralysis agitans (Parkinson's disease) - Medicine 21 (1942) 95-142
- BERGMANS, J., GRILLNER, S.: Reflex activation and regulation of spontaneous activity in static and dynamic γ motoneurons - Brain Res.5 (1967) 114-117
- BERNHEIMER, H., BIRKMAYER, W., HORNYKIEWICZ, O.: Verteilung des 5-hydroxy-tryptamins (serotonin) im Gehirn des Menschen und sein Verhalten bei Patienten mit Parkinson-Syndrom - Klin.Wschr. 39 (1961) 1056-1059

- BERNHEIMER, H., BIRKMAYER, W., HORNYKIEWICZ, O.: Zur Biochemie des Parkinson-Syndroms des Menschen. Einfluss der Monoaminoxidase-Hemmer Therapie auf die Konzentration des Dopamins, Noradrenalins und 5-Hydroxytryptamins im Gehirn - *Klin. Wschr.* 41 (1963) 465-469
- BERNHEIMER, H., HORNYKIEWICZ, O.: Der L-Dioxyphenylalanin (= DOPA)-Effekt beim Parkinsonsyndrom des Menschen: Zur Pathogenese und Behandlung der Parkinson-Akinesie - *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 203 (1962) 560-574
- BERNHEIMER, H., HORNYKIEWICZ, O.: Das Verhalten des Dopamin-Metaboliten Homovanillinsäure im Gehirn von normalen und Parkinson-kranken Menschen - *Naunyn Schmiedeberg Arch. Exp. Path.* 247 (1964) 305-306
- BERNHEIMER, H., HORNYKIEWICZ, O.: Herabgesetzte Konzentration der Homovanillin-Säure im Gehirn von Parkinsonkranken Menschen als Ausdruck der Störung des zentralen Dopaminstoffwechsels - *Klin. Wschr.* 43 (1965) 711-715
- BERTLER, Å., ROSENGREN, E.: Occurrence and distribution of dopamine in brain and other tissues - *Experientia* 15 (1959) 10-11
- BERTRAND, G., BLUNDELL, J., MUSELLA, R.: Electrical exploration of the internal capsule and neighbouring structures during stereotaxic procedures - *J. Neurosurg.* 22 (1965) 333-343
- BERTRAND, G., JASPER, H.: Microelectrode recording of unit activity in the human thalamus - *Confin. Neurol.* 26 (1965) 205-208
- BESSOU, P., LAPORTE, Y.: Responses from primary and secondary endings of the same neuromuscular spindle of the tenuissimus muscle of the cat - *Symposium on muscle receptors. Hong Kong 1962.* pp.105-119
- BETHLEM, J., DEN HARTOG JAGER, W.A.: The incidence and characteristics of Lewy bodies in idiopathic paralysis agitans (Parkinson's disease) - *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 23 (1960) 74-80
- BIANCONI, R., GRANIT, R., REIS, D.J.: The effects of extensor muscle spindles and tendon organs on homonymous motoneurons in relation to γ -bias and curarization - *Acta Physiol. Scand.* 61 (1964a) 331-347
- BIANCONI, R., GRANIT, R., REIS, D.J.: The effects of flexor muscle spindles and tendon organs on homonymous motoneurons in relation to γ -bias and curarization - *Acta Physiol. Scand.* 61 (1964b) 348-356
- BIDAUT, M.: Hérédité et Parkinson - *Proefschrift Parijs* 1965
- BIEMOND, A.: *Hersenziekten.* Haarlem. Bohn. 1961
- BING, R.: *Lehrbuch der Nervenkrankheiten.* Basel. Schwabe. 1952
- BIRKMAYER, W.: *Vegetative Regulationsstörungen bei Postencephaliti-*

- kern - *Acta Neuroveg.* 26 (1964) 544-551
- BIRKMAYER, W.: Symposion of the International Society for neuro-vegetative research. Amsterdam 1967
- BIRKMAYER, W., HORNYKIEWICZ, O.: Der L-Dioxyphenylalanin (= DOPA)-Effekt bei der Parkinson-Akinese - *Wien.Klin.Wschr.* 73 (1961) 787-788
- BIRKMAYER, W., NEUMAYER, E.: Die Wärmeregulation beim post-encephalitischen Parkinsonismus - *Nervenarzt* 34 (1963) 373-374
- BLOOM, F.E., COSTA, E., SALMOIRAGHI, G.C.: Anesthesia and the responsiveness of individual neurons of the caudate nucleus of the cat to acetylcholine, norepinephrine and dopamine administered by microelectrophoresis - *J.Pharm.Exp.Ther.* 150 (1965) 244-252
- BOGAERT, L.VAN: Aspects cliniques et pathologiques des atrophies pallidales et pallidolusiennes progressives - *J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.* 9 (1946) 125-157
- BONACCORSI, A., GARATTINI, S.: Effect of desipramine on directly or indirectly elicited catecholamine pressor responses in rats - *J.Pharm.Pharmacol.* 18 (1966) 443-448
- BOOTH, G.: Psychodynamics in Parkinsonism - *Psychosom.Med.* 10 (1948) 1-14
- BOOTH, G.C.: Paralysis agitans - *Nervenarzt* 8 (1935) 69-83
- BOULTON, A.A., POLLITT, R.J., MAJER, J.R.: Identity of a urinary 'pink spot' in schizophrenia and Parkinson's disease - *Nature* 215 (1967) 132-134
- BOWSER, D., MALLART, A., PETIT, D., ALBE-FESSARD, D.: A bulbar relay to the centre median - *J.Neurophysiol.* 3 (1968) 288-301
- BOYD, I.A.: The structure and innervation of the nuclear bag muscle fiber system and the nuclear chain muscle fiber system in mammalian muscle spindles - *Philosoph.Trans.* 245 (1962) 81-136
- BRION, S., GUIOT, G., DEROME, P., COMOY, C.: Hemiballismes post-opératoires au cours de la chirurgie stéréotaxique - *Rev.Neurol. (Paris)* 112 (1965) 410-443
- BRODAL, A.: The pyramidal tract in the light of recent anatomical research - *Irish J.Med.Sci.* (1953) 289-302
- BRODAL, A.: Spasticity. Anatomical aspects - *Acta Neurol.Scand.suppl.* 3, 38 (1962) 9-40
- BRODAL, A.: Some data and perspectives on the anatomy of the so-called 'extra-pyramidal system' - *Acta Neurol.Scand.suppl.* 4, 39 (1963) 17-38
- BRODIE, B.B., SULSER, F., COSTA, E.: Psychotherapeutic drugs - *Ann.Rev.Med.* 12 (1961) 349-368

- BROWN, M.C., ENGBERG, I., MATTHEWS, P.B.C.: Fusimotor stimulation and the dynamic sensitivity of the secondary ending of the muscle - *J.Physiol. (Lond.)* 189 (1967) 545-550
- BUCHTHAL, F., FERNANDEZ-BALLESTEROS, M.L.: Electromyographic study of the muscles of the upper arm and shoulder during walking in patients with Parkinson's disease - *Brain* 88 (1965) 875-897
- BUCY, P.C., KEPLINGER, J.E., SIQUERIA, E.B.: Destruction of the pyramidal tract in man - *J.Neurosurg.* 21 (1964) 385-398
- BUYTENDIJK, F.J.J.: *Prolegomena van een antropologische fysiologie* - Utrecht. Aula. Spectrum. 1965
- CALON, P.J.A., PRICK, J.J.G.: *Psychologische grondbegrippen* - Nederlands handboek der psychiatrie I, Ed. J.J.G.Prick, H.G.van der Waals. Arnhem. Van Loghum. 1958. pp.75-278
- CARLSSON, A.: Evidence for a role of dopamine in extrapyramidal functions - *Acta Neuroveg.* 26 (1964) 484-491
- CARLSSON, A.: Functional significance of drug-induced changes in brain monoamine levels - Biogenic amines. *Progress in Brain Research* 8 (1964) 9-27
- CARLSSON, A.: Neurohumoral transmission and neuropsychiatric disorders - *Int.J.Psychiat.* 4 (1967) 218-219
- CARLSSON, A., LINDQVIST, M., MAGNUSSON, R.: 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonist - *Nature* 180 (1957) 1200
- CARLSSON, A., LINDQVIST, M., MAGNUSSON, T., WALDECK, B.: On the presence of 3-hydroxytyramine in brain - *Science* 127 (1958) 471
- CARLSSON, A., ROSENGREN, E., BERTLER, A., NILSSON, J.: Effect of reserpine on the metabolism of catecholamines - *Psychotropic drugs*. Ed. Garattini, S., Ghetti, V. Amsterdam 1957. pp.363-372
- CARMAN, J.B., COWAN, W.N., POWELL, T.P.S.: The organisation of corticostriate connexions in the rabbit - *Brain* 86 (1963) 525-562
- CARPENTER, D., LUNDBERG, A., NORRSELL, U.: Primary afferent depolarization evoked from the sensory motor cortex - *Acta Physiol. Scand.* 59 (1963) 126-142
- CARPENTER, M.B.: Lesions of the fastigial nuclei in rhesus monkey - *Amer.J.Anat.* 104 (1959) 1-33
- CARPENTER, M.B.: Ventral tier thalamic nuclei - *Modern trends in neurology* 4. London. Butterworth. 1967. pp.1-21
- CARPENTER, M.B., HANNA, G.R.: Effects of thalamic lesions upon cerebellar dyskinesia in the rhesus monkey - *J.Comp.Neurol.* 119 (1962) 127-147

- CARPENTER, M.B., STROMINGER, N.L.: Effects of lesions in the substantia nigra upon subthalamic dyskinesia in the monkey - *Neurology* 15 (1965) 587-594
- CARREA, R.M.E., METTLER, F.A.: Function of the primate brachium conjunctivum and related structures - *J.Comp.Neurol.*102 (1955) 151-322
- CLARKE, A.M.: Effect of the Jendrassik manoeuvre on a phasic stretch reflex in normal human subjects during experimental control over supraspinal influences - *J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.*30 (1967) 34-42
- CLAUDE, H.: Sur certaines troubles mentaux survenus au cours du syndrome Parkinsonien - *Rev.Neurol. (Paris)* 37 (1921) 648-649
- CLOUGH, J.F.M., KERNELL, D., PHILLIPS, C.G.: The distribution of monosynaptic excitation from the pyramidal tract and from primary spindle afferents to motoneurons of the baboon's hand and forearm - *J.Physiol. (Lond.)* 198 (1968) 145-166
- COËRS, C., WOOLF, A.L.: The innervation of muscle. Oxford. Blackwell. 1959
- COLE, M., NAUTA, W.J.H., MEHLER, W.H.: The ascending efferent projections of the substantia nigra - *Trans.Amer.Neurol.Ass.*89 (1964) 74-78
- COOPER, E.R.A.: The development of the human red nucleus and corpus striatum *Brain* 69 (1948) 34-44
- COOPER, E.R.A.: The development of the substantia nigra - *Brain* 69 (1948) 22-33
- COOPER, I.S.: Results of 1000 consecutive basal ganglia operations for Parkinsonism - *Ann.Intern.Med.*52 (1960) 483-499
- COOPER, I.S.: Parkinsonism: its medical and surgical therapy. Springfield, Thomas. 1961
- COOPER, I.S.: The relationship of cerebellar intention tremor to the resting tremor of Parkinsonism - *J.Amer.Geriatr.Soc.*14 (1966) 264-271
- COOPER, I.S.: A cerebellar mechanism in resting tremor - *Neurology* 16 (1966) 1003-1015
- COOPER, S., DANIEL, P.M.: Muscle spindles in man: their morphology in the lumbricals and the deep muscles of the neck - *Brain* 86 (1963) 563-586
- CORDEAU, J.P., GIJBELS, J., JASPER, H., POIRIER, L.J.: Micro-electrode studies of unit discharge in the sensorimotor cortex: investigations in monkeys with experimental tremor - *Neurology* 10 (1960) 591-600

- CORDY, D.R.: Nigropallidal encephalomalacia in horses associated with ingestion of yellow star thistle - *J.Neuropath.Exp.Neurol.*3 (1954) 330-342
- CORRODI, H., FUXE, K.: The effect of catecholamine precursors and monoamine oxidase inhibition on the amine levels of central catecholamine neurons after reserpine treatment or tyrosine hydroxylase inhibition - *Life Sci.*6 (1967) 1345-1350
- CORRODI, H., FUXE, K., HÖKFELT, T.: The effect of some psychoactive drugs on central monoamine neurons - *Europ.J.Pharmacol.* 1 (1967) 363-368
- COTZIAS, G.C., WOERT, M.H., VAN, SCHIFFER, L.M.: Aromatic amino-acids and modification of Parkinsonism - *New Eng.J.Med.*276 (1967) 374-379
- COXE, W.S., LANDAU, W.W.: Observations upon the effect of supplementary motor cortex ablation in the monkey - *Brain* 88 (1965) 763-772
- CROSBY, E.C., SCHNEIDER, R.C., DE JONGE, B.R., SZONYI, P.: The alterations of tonus and movements through the interplay between the cerebral hemispheres and the cerebellum - *J.Comp.Neurol.* suppl.1, 127 (1966) 1-91
- CURZON, G., ETTLINGER, G., COLE, M., WALSH, J.: The biochemical, behavioral and neurologic effects of high L-tryptophan intake in the rhesus monkey - *Neurology* 13 (1963) 431-438
- DEGKWITZ, R., BINSACK, K.F., HERKERT, H., LUXENBURGER, O., WENZEL, W.: Zum Problem der persistierenden extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger Anwendung von Neuroleptika - *Nervenarzt* 38 (1967) 170-174
- DELANK, H.W.: Enzyme des Kohlenhydratstoffwechsels im Liquor cerebrospinalis bei neurologischen Erkrankungen - *Deutsch Z.Nervenheilk.*184 (1963) 632-640
- DELGADO, J.M.R.: Cerebral heterostimulation in a monkey colony - *Science* 141 (1963) 161-163
- DENCKER, S.J., MALM, U., ROOS, B.E., WERDINIUS, B.: Acid monoamine metabolites of cerebrospinal fluid in mental depression and mania - *J.Neurochem.*13 (1966) 1545-1548
- DENNY BROWN, D.: Parkinsonism and its treatment. Ed.L.J.Doshay. Chapter 3 - Philadelphia, Lippincott. 1954
- DENNY BROWN, D.: The basal ganglia and their relation to disorders of movement - Oxford Univ.Press 1962
- DICK, P., SHEPHERD, M.: A study of the interaction between desmethyl-

- imipramine and tetrabenazine in normal man - *Psychopharmacologia* 8 (1965) 32-40
- DIERSSEN, G., BERGMANN, L.L., GIOINO, G., COOPER, I.S.: Hemiballism following surgery for Parkinson's disease - *Arch.Neurol.*5 (1961) 627-637
- DIERSSEN, G., GIOINO, G.G., COOPER, I.S.: Participation of ipsilateral hemisphere lesions in the pathology of hemichorea and hemiballismus - *Neurology* 11 (1961) 894-898
- DIETRICHSON, P.: A comparison of the electrically and mechanically induced stretch reflex in normals, spastics and Parkinsonians - *Electroenceph.Clin.Neurophysiol.*24 (1968) 87-92
- DINGELL, J.V., OWENS, M.L., NORVICH, M.R., SULSER, F.: On the role of norepinephrine biosynthesis in the central action of amphetamine - *Life Sci.*6 (1967) 1115-1162
- DITFURTH, H.VON: Extrapyramidale Symptome bei der Anwendung von Neuroleptica - *Nervenarzt* 38 (1967) 151-155
- DOR, X.M.A.A.: Choréathétose et Parkinson. Proefschrift Parijs. 1962
- DUVOISIN, R.C.: Cholinergic-anticholinergic antagonism in Parkinsonism - *Arch.Neurol.*17 (1967) 124-136
- ECCLES, J.C., ECCLES, R.M., LUNDBERG, A.: The convergence of monosynaptic excitatory afferents on to many different species of alpha motoneurons - *J.Physiol. (Lond.)* 137 (1957a) 22-50
- ECCLES, J.C., ECCLES, R.M., LUNDBERG, A.: Synaptic actions on motoneurons caused by impulses in Golgi tendon organ afferents - *J.Physiol. (Lond.)* 138 (1957b) 227-252
- ECONOMO, C.VON: Encephalitis lethargica: its sequelae and treatment - Oxford Univ.Press 1931
- EHRINGER, H., HORNYKIEWICZ, O.: Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems - *Klin. Wschr.*38 (1960) 1236-1239
- ELDRED, E., FUJIMORI, B.: Relations of the reticular formation to muscle spindle activation - *Reticular formation of the brain*. London, Churchill. 1957. pp.275-283
- ELDRED, E., GRANIT, R., MERTON, P.A.: Supraspinal control of the muscle spindles and its significance - *J.Physiol. (Lond.)* 122 (1953) 498-523
- ENGLAND, A.C.: Parkinson's syndrome - *Current Therapy*. Ed.H.F. Conn. 1967. pp.617-621
- ENGLAND, A.C., SCHWAB, R.S.: Parkinson's syndrome - *New Eng.*

- J.Med.265 (1961) 785-792 en 837-844
- ENGLAND, A.C., SCHWAB, R.S., PETERSON, E.: The electroencephalogram in Parkinson's syndrom - Electroenceph.Clin.Neurophysiol. 11 (1959) 723-731
- ERNST, A.M.: Relation between the structure of certain methoxyphenyl-ethylamine-derivatives and the occurrence of a hypokinetic rigid syndrome - Psychopharmacologia 7 (1965) 383-390
- ERNST, A.M.: Relations between the action of dopamine and apomorphine and their o-methylated derivatives upon the CNS - Psychopharmacologia 7 (1965) 391-399
- EVARTS, E.V.: Temporal patterns of discharge of pyramidal tract neurones during sleep and waking in the monkey - J.Neurophysiol. 27 (1964) 152-171
- EWALD, G.: 'Schauanfälle' als postenzephalitische Störung (zugleich ein Beitrag zur Frage psychischer Störungen bei postenzephalitischen Zuständen) - Mschr.Psychiat.Neurol.57 (1925) 222-253
- FAHN, S., CÔTÉ, L.J.: Regional distribution of choline acetylase in the brain of the rhesusmonkey - Brain Res.7 (1968) 323-325
- FALCK, B.: Cellular localization of monoamines - Biogenic amines, Progress in Brain Research 8 (1964) 28-44
- FAULL, R.L.M., CARMAN, J.B.: Ascending projections of the substantia nigra - J.Comp.Neurol.132 (1968) 73-92
- FEHLING, C.: Treatment of Parkinson's syndrome with l-dopa. A double blind study - Acta Neurol.Scand.42 (1966) 367-372
- FELDBERG, W., VOGT, M.: Acetylcholine synthesis in different regions of the central nervous system - J.Physiol. (Lond.) 107 (1948) 372-381
- FETZ, E.E.: Pyramidal tract effects on interneurons in the cat lumbar dorsal horn - J.Neurophysiol.31 (1968) 69-81
- FISCHER, O.: Zur Frage der anatomischen Grundlage der Athétose double und der posthemiplegischen Bewegungsstörung überhaupt - Z.Ges.Neurol.7 (1911) 463-486
- FUXE, K., HANSON, L.C.F.: Central catecholamine neurons and conditioned avoidance behaviour - Psychopharmacologia 11 (1967) 439-447
- FOLKERTS, J.F., SPIEGEL, E.A.: Tremor on stimulation of the mid-brain tegmentum - Confin.Neurol.13 (1953) 193-202
- FORSTER, E., LEWY, F.H.: Paralysis agitans - Handbuch der Neurologie vol.3. Ed.M.Lewandowsky. Berlin. Springer. 1912. pp.920-958
- FÖRSTER, O.: Resection of the posterior nerve roots of spinal cord -

Lancet 2 (1911) 76-79

FÖRSTER, O.: Zur Analyse und Pathophysiologie der striären Bewegungsstörungen - Z.Ges.Neurol.Psychiat.73 (1921) 1-169

FÖRSTER, O.: Bumke, O., Förster, O., Handbuch der Neurologie. Berlin. Springer. 1936

FRIGYESI, T.L., PURPURA, D.P.: Electrophysiological analysis of reciprocal caudato-nigral relations - Brain Res.6 (1967) 440-456

FÜNFELD, E.W.: Psychopathologie und Klinik des Parkinsonismus vor und nach stereotaktischen Operationen - Monographien aus dem Gesamtgebiet der Neurologie und Psychiatrie. 1967. Heft 119

GAMPER, E.: Bau und Leistungen eines menschlichen Mittelhirnwesens (Arhinencephalie mit Encephalocoele) - Z.Ges.Neurol.Psychiat.102 (1926) 154-235 en 104 (1926) 49-120

GANES, T., KAADA, B.R., BIJBERG-HANSEN, R.: Failure to produce postural tremor by mesencephalic lesions in cats - J.Comp.Neurol. 128 (1966) 127-132

GASTAUT, H., LAMMERS, H.J.: Anatomie du rhinencéphale. Ed.Th. Alajouanine - Paris. Masson. 1960

GEBBINK, TH.B.: Structure and connections of the basal ganglia in man. Proefschrift Leiden 1967

GILLINGHAM, F.J., KALYANARAMAN, S., DONALDSON, A.A.: Bilateral stereotaxic lesion in the management of Parkinsonism and the dyskinesia - Brit.Med.J.2 (1964) 656-659

GILMAN, S., McDONALD, W.I.: Cerebellar facilitation of muscle spindle activity - J.Neurophysiol.30 (1967a) 1494-1512

GILMAN, S., McDONALD, W.I.: Relation of afferent fiber conduction velocity to reactivity of muscle spindle receptors after cerebellectomy - J.Neurophysiol.30 (1967b) 1513-1522

GILMAN, S.: A crossed cerebellar influence on muscle spindle primaries - Brain Res.8 (1968) 216-219

GLEES, P.: The anatomical basis of corticostriate connexions - J.Anat. (Lond.) 78 (1944) 47-51

GLOOR, P.: Etudes électrographiques de certaines connexions rhinencéphaliques - Physiologie et pathologie du rhinencéphale - Ed.Th. Alajouanine. Paris. Masson. 1961. pp.1-27

GOBES, W.: Über chronischen extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger Anwendung von Neuroleptika. Proefschrift Frankfurt/M 1966

GOLDSTEIN, K.: Über die gleichartige funktionelle Bedingtheit der Symptome bei organischen und psychischen Krankheiten; im beson-

- deren über den funktionellen Mechanismus der Zwangsvorgänge - Mschr.Psychiat.Neurol.57 (1925) 191-209
- GRANIT, R., KAADA, B.R.: Influence of stimulation of central nervous structures on muscle spindles in cat - Acta Physiol.Scand.27 (1952a) 130-160
- GRANIT, R., STRÖM, G.: Stretch reflexes before and after de-efferentiation - Acta Physiol.Scand.27 (1952b) 255-264
- GREEN, J.D.: The rhinencephalon: aspects of its relation to behavior and the reticular activating system - Reticular formation of the brain. London. Churchill. 1957
- GREENFIELD, J.G.: Neuropathology. London. Arnold. 1963
- GREER, M., WILLIAMS, C.M.: Dopamine metabolism in Parkinson's disease - Neurology 13 (1963) 73-76
- GROOTE, F.DE: Over neurogene blaasaandoeningen - Proefschrift Leiden 1964
- GUDMUNDSSON, K.R.: A clinical survey of parkinsonism in Iceland - Acta Neurol.Scand,suppl.33, 43 (1967)
- GIJBELS, J.M.: On the neural mechanism of Parkinsonian tremor. Anatomopathological and electrophysiological studies in monkey and man - Proefschrift Leuven 1962
- HAASE, H.J.: Psychiatrische Erfahrungen mit Megaphen (Largactil) und dem Rauwolfiaalkaloid Serpasil unter dem Gesichtspunkt des psychomotorischen Parkinsonsyndroms - Nervenarzt 26 (1955) 507-510
- HANSON, L.C.F.: The disruption of conditioned avoidance response following selective depletion of brain catecholamines - Psychopharmacologia 8 (1965) 100-110
- HANSON, L.C.F.: Evidence that the central action of amphetamine is mediated via catecholamines - Psychopharmacologia 8 (1966) 78-80 en 10 (1967) 289-297
- HANSON, L.C.F., UTLEY, J.D.: Biochemical and behavioral effects of L-dopa-methylester in cats treated with reserpine - Psychopharmacologia 8 (1965) 140-144
- HARDY, R.C., STEVENSON, L.D.: Syringomesencephalia. Report of a case with signs of Parkinson's disease having a syrinx of the substantia nigra - J.Neuropath,Exp.Neurol.16 (1957) 365-369
- HARTMANN-VON MONAKOW, K.: Das Parkinson-Syndrom. Klinik und Therapie - Basel. Karger. 1960
- HARTOG JAGER, W.A.DEN, BETHLEM, J.: The distribution of Lewy bodies in the central and autonomic nervous systems in idiopathic

- paralysis agitans - J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.23 (1960) 283-290
- HASSLER, R.: Über die Thalamus-Stirnhirnverbindungen beim Menschen - Nervenarzt 19 (1948) 9-12
- HASSLER, R.: Über die afferente Leitung und Steuerung des striären Systems - Nervenarzt 20 (1949) 537-541
- HASSLER, R.: Anatomy of the thalamus - Introduction to stereotaxis with atlas of the human brain. Ed.Schaltenbrand, G., Bailey, P. New York. Grune & Stratton. 1959
- HASSLER 1960: zie Jung, R., Hassler, R. 1960
- HASSLER, R.: Limbische und diencephale Systeme der Affektivität und Psychomotorik - Muskel und Psyche. Basel. Karger. 1964. pp.3-33
- HASSLER, R.: Zur funktionellen Anatomie des limbischen Systems - Nervenarzt 35 (1964) 386-396
- HASSLER, R.: Spezifische und unspezifische Systeme des menschlichen Zwischenhirns - Lectures on the diencephalon. Progress in Brain Research 5 (1964) 1-32
- HASSLER, R., DIECKMANN, G.: Arrest reaction, delayed inhibition and unusual gaze behaviour resulting from stimulation of awake, unrestrained cats - Brain Res.5 (1967) 504-508
- HASSLER, R., MUNDINGER, F., RIECHIERT, T.: Correlations between clinical and autaptic findings in stereotaxic operations of Parkinsonism - Confin.Neurol.26 (1965) 282-290
- HEBB, C.O., SILVER, A.: Choline acetylase in the central nervous system of man and some other mammals - J.Physiol. (Lond.) 134 (1956) 718-728
- HEIMBURGER, F.R., WHITLOCK, C.C.: Steretaxic destruction of the human dentate nucleus - Confin.Neurol.26 (1965) 346-358
- HELLER, A., HARVEY, J.A., MOORE, R.Y.: The effect of central nervous system lesions in the rat on brain serotonin - Biogenic amines. Progress in Brain Research 8 (1964) 53-55
- HELLER, A., MOORE, R.Y.: Effect of central nervous system lesions on brain monoamines in the rat - J.Pharmac.Exp.Therap.150 (1965) 1-9
- HERMANN, K., TURNER, J.W., GILLINGHAM, F.J., GAZE, R.M.: The effect of destructive lesion and stimulation of the basal ganglia on speech mechanisms - Confin.Neurol.27 (1966) 197-207
- HERZ, A., ZIEGLGÄNSBERGER, W.: Synaptic excitation in the corpus striatum inhibited by microelectrophoretically administered dopamine - Experientia 22 (1966) 839-840
- HERZ, A., ZIEGLGÄNSBERGER, W.: The influence of microelectrophoretically applied biogenic amines, cholinomimetics and procaine

- on synaptic excitation in the corpus striatum - *Int.J.Neuropharmacol.* 7 (1968) 221-230
- HESS, W.R.: *Das Zwischenhirn. Syndrome, Lokalisationen, Funktionen.* Basel. Schwabe. 1954
- HIDDEMA, F.: *De verbindingen van het intermediaire kernsysteem van de thalamus bij de rat* - Proefschrift Groningen 1958
- HINES, M.: The motor cortex - *Bull.Hopkins Hosp.* 60 (1937) 313-336
- HOLTZ, P., PALM, D.: On the pharmacology of α -methylated catecholamines and the mechanism of the antihypertensive action of α -methyl-dopa - *Life Sci.* 6 (1967) 1847-1857
- HORNYKIEWICZ, O.: Dopamine (3,-hydroxytyramine) and brain disfunction - *Pharmacol.Rev.* 18 (1966) 925-964
- HOUDART, R., COPHIGNON, J., DONDEY, M.: Comparaisons des effets de lésions stéréotaxiques limitées thalamiques et sous-thalamiques - *Confin.Neurol.* 27 (1966) 246-250
- HOUDART, R., MAMO, H., DONDEY, M., COPHIGNON, J.: Résultats des coagulations sous-thalamiques dans la maladie de Parkinson - *Rev.Neurol. (Paris)* 112 (1965) 521-529
- HUNT, R.: Primary atrophy of the pallidal system of the corpus striatum - *Arch.Intern.Med.* 22 (1918) 647-691
- JACOB, H.: *Wahrnehmungsstörung und Krankheitserleben* - Berlin, Springer. 1955
- JANET, P.: *Les obsessions et la psychasthénie.* Paris. 1908
- JANSEN, J.K.S.: Spasticity. Functional aspects - *Acta Neurol.Scand.* suppl.3, 38 (1962) 41-51
- JANSEN, J.K.S., MATTHEWS, P.B.C.: The central control of the dynamic response of muscle spindle receptors - *J.Physiol. (Lond.)* 161 (1962a) 357-378
- JANSEN, J.K.S., MATTHEWS, P.B.C.: The effect of fusimotor activity on the static responsiveness of primary and secondary endings of muscle spindles in the decerebrate cat - *Acta Physiol.Scand.* 55 (1962b) 376-386
- JANSEN, J.K.S., RUDJORD, T.: Fusimotor activity in a flexor muscle of the decerebrate cat - *Acta Physiol.Scand.* 63 (1965) 236-246
- JANSEN, J.K.S., NICOLAYSEN, K., RUDJORD, T.: Discharge pattern of neurons of the dorsal spinocerebellar tract activated by static extension of primary endings of muscle spindles - *J.Neurophysiol.* 29 (1966) 1061-1086
- JELGERSMA, G.: Neue anatomische Befunde bei Paralysis Agitans und bei chronischer Chorea - *Zbl.Neurol.* 27 (1908) 995

- JELLIFE, S.E.: Die Parkinsonsche Körperhaltung - *Int.J.Psychoanal.* 19 (1933) 485-498
- JELLIFE, S.E.: The parkinsonian body posture: some considerations on unconscious hostility - *Psychoanal.Rev.* 27 (1940) 467-479
- JENKNER, F.L., WARD, A.: Bulbar reticular formation and tremor - *Arch.Neurol.Psychiat.* 70 (1953) 489-502
- JOHANNSON, B., ROOS, B.ED.: 5-Hydroxyindoleacetic and homovanillic acid levels in the cerebrospinal fluid of healthy volunteers and patients with Parkinson's syndrome - *Life Sci.* 6 (1967) 1449-1454
- JOHN, E.: Über nach psychischem Trauma akut in Erscheinung getretenen postencephalitischen Parkinsonismus - *Deutsch.Nervenheilk.* 153 (1942) 213-224
- JOUFFROY, J.: Syndromes parkinsoniens: étude clinique et électromyographique comparées. Proefschrift Strassbourg 1955
- JUNG, R., HASSLER, R.: The extrapyramidal motor system - *Handbook of physiology. Section I: Neurophysiology.* Washington 1960. pp.863-927
- KAADA, B.R.: The pathophysiology of parkinsonian tremor, rigidity and hypokinesia - *Acta Neurol.Scand.* suppl.4, 39 (1963) 39-51
- KAKIMOTO, Y., NAKAJIMA, T., TAKESADA, M., SANO, I.: Changes in carbohydrate metabolism of the mouse brain following the administration of 3,4-dihydroxy-1-phenylalanine - *J.Neurochem.* 11 (1964) 431-437
- KALOGERAKIS, M.G.: The role of olfaction in sexual development - *Psychosom.Med.* 25 (1963) 420-432
- KLEMMER, R.M. zie: Minckler, J., Klemme, R.M., Minckler, D. 1944
- KLERMAN, G.L.: The pathophysiology of depression - *Int.J.Psychiat.* 4 (1967) 220-221
- KNOOK, H.L.: The fibre-connections of the forebrain. Proefschrift Leiden 1965
- KOEZE, T.H.: Thresholds of cortical activation of muscle spindles and motoneurons of the baboon's hand - *J.Physiol. (Lond.)* 195 (1968a) 419-449
- KOEZE, T.H.: The independence of corticomotoneuronal and fusimotor pathways in the production of muscle contraction by motorcortex stimulation - *J.Physiol. (Lond.)* 197 (1968b) 87-105
- KOEZE, T.H.: The response to stretch of muscle spindle afferents of baboon's tibialis anticus and the effect of fusimotor stimulation - *J.Physiol. (Lond.)* 197 (1968c) 107-121
- KOPPANG, K.: Intrathecal phenol in the treatment of spastic conditions

- Acta Neurol.Scand.suppl.3, 38 (1962) 63-68
- KRAYENBÜHL, H., SIEGFRIED, J., YASARGIL, M.G.: Resultats tardifs des opérations stéréotaxiques dans le traitement de la maladie de Parkinson - Rev.Neurol. (Paris) 108 (1963) 485-494
- KRNJEVIĆ, K., SILVER, A.: A histochemical study of cholinergic fibres in the cerebral cortex - J.Anat.99 (1965) 711-759
- KRNJEVIĆ, K., SILVER, A.: Acetylcholinesterase in the developing forebrain - J.Anat.100 (1966) 63-89
- KUEHL, F.A., VANDENHEUVEL, W.J.A., ORMOND, R.E.: Urinary metabolites in Parkinson's disease - Nature 217 (1968) 136-138
- KUNTZ, U., SCHILF, E.: Schlaffe Lähmung nach zentraler Pyramidenbahnverletzung - Nervenarzt 20 (1958) 35-37
- KURLAND, L.T.: Parkinsonism and its treatment, epidemiology, incidence, geographic distribution and genetic considerations. Springfield, Thomas. 1954
- KUYPERS, H.G.J.M.: Central cortical projections to motor and somatosensory cell groups - Brain 83 (1960) 161-185
- LANCE, J.W., GAIL, P.DE: Spread of phasic muscle reflexes in normal and spastic subjects - J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.28 (1965) 328-334
- LANCE, J.W., SCHWAB, R.S., PETERSON, E.A.: Action tremor and the cogwheel phenomenon in Parkinson's disease - Brain 86 (1963) 95-110
- LANDAU, W.M.: Patterns of movement elicited by medullary pyramidal stimulation in the cat - Electroenceph.Clin.Neurophysiol.4 (1952) 527-546
- LAURSEN, A.M.: An experimental study of pathways from the basal ganglia - J.Comp.Neurol.102 (1955) 1-25
- LAURSEN, A.M.: The physiology of the corpus striatum - Acta Neurol. Scand.suppl.4, 39 (1963) 61-83
- LAURSEN, A.M., WIESENDANGER, M.: Pyramidal effect on alpha and gamma motoneurons - Acta Physiol.Scand.67 (1966) 165-172
- LAWRENCE, D.G., KUYPERS, H.G.J.M.: The functional organization of the motor system in the monkey - Brain 91 (1968) 1-36
- LEVIN, P.M.: Efferent fibers - The precentral motor cortex. Ed.P.C. Bucy. Illinois Monogr.Med.Sci.4 (1949)
- LEWIS, P.R., SHUTE, C.C.D.: The cholinergic limbic system: projections to hippocampal formation, medial cortex, nuclei of the ascending cholinergic reticular system, and the subfornical organ and supraoptic crest - Brain 90 (1967) 521-541

- LEWY, F.H.: Die Lehre vom Tonus und der Bewegung. Berlin 1923
- LHERMITTE, F., GAUTHIER, J.C., MARTEAU, R., CHAIN, F.: Troubles de la conscience et mutisme akinétique - Rev.Neurol. (Paris) 109 (1964) 115-131
- LIT, A.C.: Extrapryamidaal syndroom of situatief gedrag. Proefschrift Amsterdam V.U. 1956
- LIVERSEDGE, L.A., MAHER, R.M.: Use of phenol in relief of spasticity - Brit.Med.J.2 (1960) 31-33
- LUYPEN, W. Existentiële fenomenologie. Utrecht, Spectrum. 3e druk. 1962
- MABUCHI, M., KUSANA, T.: The cortico-rubral projection in the cat - Brain Res.2 (1966) 254-273
- MACLEAN, P.D.: Le système limbique du point de vue de la self-protection et de la conservation de l'espèce - Physiologie et pathologie du rhinencéphale. Ed.Th.Alajouanine. Paris, Masson. 1961. pp.111-127
- MAGOUN, H.W.: The waking brain. Springfield, Thomas. 1958
- MANEN, J.VAN: Stereotaxie - J.Belg.Radiol.45 (1962) 171-178
- MANEN, J.VAN: Stereotactische operaties bij morbus Parkinson en andere bewegingsstoornissen - Nederl.T.Geneesk.106 (1962) 2025-2028
- MANEN, J.VAN: Stereotactic methods and their applications in disorders of the motor system. Proefschrift Groningen 1967
- MANSCHOT, G.W.: Paralysis agitans. Proefschrift Amsterdam 1904
- MARK, R.F., COGUERY, J.M., PAILLARD, J.: Autogenetic reflex effects of slow or steady stretch of the calf muscles in man - Exp.Brain Res.6 (1968) 130-145
- MARKHAM, CH.W., BROWN, W.J., RAND, R.W.: Stereotaxic lesions in Parkinson's disease - Arch.Neurol.15 (1966) 480-497
- MARTIN, J.P.: Remarks on the functions of the basal ganglia - Lancet 1 (1959) 999-1005
- MARTIN, J.P.: Tilting reactions and disorders of the basal ganglia - Brain 88 (1965) 855-875
- MARTIN, P., HURWITZ, L.J.: Locomotion and the basal ganglia - Brain 85 (1962) 261-276
- MASSION, J., ANGAUT, P., AL BE-FESSARD, D.: Activités évoquées chez le chat dans la région du nucleus ventralis lateralis par diverses stimulations sensorielles - Electroenceph.Clin.Neurophysiol.19 (1965) 433-469
- MATARAZZO, F.: Klinische Statistik über seelische Störungen, die

- während des Verlaufs des Parkinsonsyndroms auftreten - *gecit. vlg.* Zbl.Neurol.Psychiat.132 (1955) 117
- MATTHEWS, P.B.C.: The differentiation of two types of fusimotor fibre by their effects on the dynamic response of muscle spindle primary endings - *Quart.J.Exp.Physiol.*47 (1962) 324-333
- MATTHEWS, P.B.C.: The response of de-efferented muscle spindle receptors to stretching at different velocities - *J.Physiol. (Lond.)* 168 (1963) 660-678
- MATTHEWS, P.B.C.: Muscle spindles and their motor control - *Physiol. Rev.*44 (1967) 219-288
- McGEER, E.G., McGEER, P.L., McLENNAN, H.: The inhibitory action of 3-hydroxytyramine, gamma-aminobutyric acid (gaba) and some other compounds towards the crayfish stretch receptor neuron - *J.Neurochem.*8 (1961) 36-49
- McLENNAN, H.: The release of acetylcholine and of 3-hydroxytyramine from the caudate nucleus - *J.Physiol. (Lond.)* 174 (1964) 152-161
- McLENNAN, H., YORK, D.H.: Cholinergic mechanisms in the caudate nucleus - *J.Physiol. (Lond.)* 187 (1966) 163-175
- McLENNAN, H., YORK, D.H.: The action of dopamine on neurones of the caudate nucleus - *J.Physiol. (Lond.)* 189 (1967) 393-402
- MENDEL, K.: *Die Paralysis agitans*. Berlin. Karger. 1911
- MENON, M.K., DANDIYA, P.C., BAPNA, J.C.: Modification of the effect of some central stimulants in mice pretreated with α -methyl-1-tyrosine - *Psychopharmacologia* 10 (1967) 437-444
- METTLER, F.A.: *Neuroanatomy*. 2nd ed. London. Kimpton. 1948
- METTLER, F.A.: The experimental anatomo-physiologic approach to the study of diseases of the basal ganglia - *J.Neuropath.Exp.Neurol.* 14 (1955) 115-141
- MINCKLER, J., KLEMME, R.M., MINCKLER, D.: The course of efferent fibers from the human premotor cortex - *J.Comp.Neurol.*81 (1944) 259-277
- MITSCHERLICH, M.: The psychic state of patients suffering from Parkinsonism - *Adv.Psychosom.Med.*1 (1960) 317-324
- MIYOSHI, K.: Experimental striatal necrosis induced by sodiumazide - *Acta Neuropathol.*9 (1967) 199-216
- MJÖNES, H.: Paralysis agitans. A clinical and genetic study - *Acta Psychiat.Neurol.Scand.suppl.* 54 (1949)
- MONNIER, M., WILLI, H.: Die integrative Tätigkeit des Nervensystems beim meso-rhombospinalen Anencephalus (Mittelhirnwesen) - *M Schr. Psychiat.Neurol.*126 (1953) 239-273
- MONTANELLI, R.P., HASSLER, R.: Motor effects elicited by stimulation

- of the pallido-thalamic system in cat - Lectures on the diencephalon. Progress in Brain Research 5 (1964) 56-66
- MORGAN, L.O.: The corpus striatum - Arch.Neurol.Psychiat.18 (1927) 495-549
- MORPURGO, C.: Antiparkinson drugs and neuroleptics - Horizons in Neuro-Psycho-Pharmacology. Progress in Brain Research 16 (1965) 121-134
- MUNDINGER, F.: Stereotaxic interventions on the zona incerta area for treatment of extrapyramidal motor disturbances and their results - Confin.Neurol.26 (1965) 222-230
- MUNDINGER, F., RIECHERT, T.: Die stereotaktischen Hirnoperationen zur Behandlung extrapyramidaler Bewegungsstörungen (Parkinsonismus und Hyperkinesen) und ihre Resultate - Fortschr.Neurol. Psychiat.13 (1963) 1-120
- NASHOLD, B.S., KIRSHNER, N.: The metabolism of adrenalin and nor-adrenalin in patients with basal ganglia disease - Neurology 13 (1963) 753-757
- NATHAN, P.W., SEARS, T.A.: Effects of posterior root section on the activity of some muscles in man - J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.23 (1960) 10-22
- NAUTA, W.J.H.: Hippocampal projections and related neural pathways to the midbrain in the cat - Brain 81 (1958) 319-341
- NAUTA, W.J.H., KUYPERS, H.G.J.M.: Some ascending pathways in the brain stem reticular formation - Reticular formation of the brain. London, Churchill. 1957
- NAUTA, W.J.H., MEHLER, W.R.: Projections of the lentiform nucleus in the monkey - Brain Res.1 (1966) 3-42
- NAUTA, W.J.H., WHITLOCK, D.J.: An anatomical analysis of the non-specific thalamic projection system - Brain mechanisms and consciousness. Oxford, Blackwell. 1954
- OKA, M., KAJIKAWA, K., OHUCHI, T., YOSHIDA, H., IMAIZUMI, R.: Distribution of dopamine- β -hydroxylase in subcellular fractions of adrenal medulla - Life Sci.6 (1967) 461-465
- OLSEN, P.Z., DIAMANTOPOULOS, E.: Excitability of spinal motor neurones in normal subjects and patients with spasticity, Parkinsonian rigidity, and cerebellar hypotonia - J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 30 (1967) 325-331
- ONUAGULUCHI, G.: Parkinsonism. London. Butterworths. 1964
- OPPENHEIM, H.: Die Paralysis agitans - Lehrbuch der Nervenkrank-

- heiten. 5.A. Berlin. Karger. 1905. pp.1313-1329
- O'REILLY, S., LONCIN, M., COOKSEY, B.: Dopamine and basal ganglia disorders - *Neurology* 13 (1965) 980-984
- ORIOLI, F.L., METTLER, F.A.: The rubro-spinal tract in macaca mulatta - *J.Comp.Neurol.*106 (1956) 299-318
- OSCARSSON, O., ROSEN, I.: Projection to cerebral cortex of large muscle spindle afferents in forelimb nerves of the cat - *J.Physiol.* (Lond.) 169 (1963) 924-945
- PAILLARD, J.: Réflexes et régulations d'origine proprioceptive chez l'homme. Proefschrift Parijs 1955
- PAPEZ, J.W.: A proposed mechanism of emotion - *Arch.Neurol.Psychiat.* 38 (1937) 725-743
- PARKINSON, J.: An essay on the shaking palsy. London 1817. Herdruk: *Arch.Neurol.Psychiat.*7 (1922) 681-710
- PATEISKY, K.: Neurophysiologische Grundlagen der Spastizität und Rigidität - *Muskel und Psyche*. Basel. Karger. 1964. pp.43-58
- PATRICK, H.T., LEVY, D.M.: Parkinson's disease. A clinical study of 146 cases - *Arch.Neurol.Psychiat.*7 (1922) 711-720
- PATTON, H.D., AMASSIAN, V.E.: The pyramidal tract: its excitation and functions - *Handbook of physiology*. Section I: neurophysiology. Washington. 1960. pp.837-861
- PEASTON, M.J.T.: Parkinsonism associated with alphas-methyl dopa therapy - *Brit.Med.J.*2 (1964) 168
- PEDERSEN, E., JUUL-JENSEN, P.: Intrathecal phenol in the treatment of spasticity - *Acta Neurol.Scand.*suppl.3, 38 (1962) 69-77
- PETERSON, E.W., MAGOUN, H.W., McCULLOCH, W.S., LINDSLEY, D.B.: Production of postural tremor - *J.Neurophysiol.*12 (1949) 371-384
- PLOOG, D.: Vom limbischen System gesteuertes Verhalten - *Nerven-Arzt* 35 (1964) 166-174
- POECK, K.: Die klinische Bedeutung des limbischen Systems - *Nerven-Arzt* 35 (1964) 152-161
- POHLMEIER, H., MATUSSEK, N.: Untersuchungen über den Einfluss von Desmethyl-Imipramin-Pertrofan® auf den Parkinsonismus beim Menschen - *Arch.Psychiat.Nervenkr.*207 (1965) 174-184
- POIRIER, L.J., BOUVIER, G.: The red nucleus and its efferent nervous pathways in the monkey - *J.Comp.Neurol.*128 (1966) 223-244
- POIRIER, L.J., SINGH, P., BOUCHER, R.: Opposite effect of harmaline on serotonin and on dopamine and its metabolites, homovanillic acid and norepinephrine, in the brain of the cat - *Canad.J.Physiol. Pharmacol.*46 (1968) 585-589

- POIRIER, L.J., SOURKES, T.I.: Influence of the substantia nigra on the catecholamine content of the striatum - Brain 88 (1965) 181-193
- POIRIER, L.J., SOURKES, T.I., BOUVIER, G., BOUCHER, R., CARABIN, S.: Striatal amines, experimental tremor and the effect of harmaline in the monkey - Brain 89 (1966) 37-53
- PÖLDINGER, W.: Zur Pharmakotherapie der Angstsyndrome - Angst. Ed.P.Kielholz. Bern. 1967. pp.169-179
- POLLOCK, L.J., DAVIS, L.: Muscle tone in parkinsonian states - Arch. Neurol.Psychiat.23 (1930) 303-317
- POWELL, T.P.S., COWAN, W.M.: The connections of the midline and intralaminar nuclei of the thalamus of the rat - J.Anat.88 (1954) 307-319
- PRAAG, H.M.VAN: The possible significance of cerebral dopamine for neurology and psychiatry - Psychiat.Neurol.Neurochir.70 (1967) 361-379
- PRESCOTT, L.F.: Methyldopa and parkinsonism - Brit.Med.J.2 (1964) 687
- PRICK, J.J.G.: Conditionele factoren voor het ontstaan van psychische stoornissen - Nederlands handboek der psychiatrie, Vol.I. Ed.J.J.G. Prick, H.G.van der Waals. Arnhem. 1958. pp.399-424
- PRICK, J.J.G.: De ziekte van Parkinson, oud en toch weer nieuw - Nederl.T.Geneesk.107 (1963) 1953-1958
- PRICK, J.J.G.: De sociale betekenis van de stereotactische bevroezingsoperatie van de thalamus opticus - Voordrachtenreeks Ned.Ver. Psychiaters in Dienstverband 6 (1964) 97-110
- PRICK, J.J.G.: The integral structural functional relations of the human frontal brains, being the symbolic prefiguration and basis of the existentialia of human existence: a study of the frontal lobes - Psychiat.Neurol.Neurochir.68 (1965a) 1-33 en 115-150
- PRICK, J.J.G.: De betekenis van de stereotactische bevroezingsoperatie van bepaalde thalamische kernen voor de behandeling van als ritmische schudbeweging imponerende intentietremor - Nederl.T.Geneesk.109 (1965b) 1325-1327
- PRICK, J.J.G.: Psychosomatische en anthropologisch-psychiatrische benadering van het genuine Parkinsonisme (ziekte van Parkinson, sive shaking palsy) - Nederl.T.Fysiotherapie 76 (1966a) 1-7
- PRICK, J.J.G.: Genuine Parkinsonism. A psychosomatic, anthropological-psychiatric approach - Sandorama, special number, IV. World Congr.Psychiat. Madrid. 1966 (b)

RANSON, S.W., RANSON Jr., S.W.: Strionigral or nigrostriatal fibers -

- Tr.Amer.Neurol.Ass.67 (1941) 168-171
- RANSON, S.W., RANSON Jr., S.W., RANSON, M.: Fiber connections of the corpus striatum as seen in Marchi preparations - Arch.Neurol. Psychiat.46 (1941) 230-249
- RESNICK, R.H., GRAY, S.J., KOCH, J.P., TIMBERLAKE, W.H.: Serotonin metabolism in paralysis agitans - Proc.Soc.Exp.Biol.Med.110 (1962) 77-79
- RICHTER, E.: Die Entwicklung des Globus pallidus und des Corpus subthalamicum. Berlin. Springer. 1965
- RIECHERT, T.: Stereotaxic operations for extrapyramidal motor disturbance with particular regard to age groups - Confin.Neurol.26 (1965) 213-217
- ROBERTIS, E.DE: Electron microscope and chemical study of binding sites of brain biogenic amines - Biogenic amines. Progress in Brain Research 8 (1964) 118-137
- ROSSI, G.F., BRODAL, A.: Corticofugal fibers to the brain stem reticular formation. An experimental study in the cat - J.Anat.90 (1956) 42-62
- ROSSUM, J.M.VAN: The significance of dopamine-receptor blockade for the action of neuroleptic drugs - Neuro-Psycho-Pharmacology. Proc. 5th Int.Congr.Coll.Int.Neuro-Psycho-Pharmacologicum. Washington 1966. Amsterdam Exc.Med.Int.Congr.Ser.129 (1967) 321-329
- ROSSUM, J.M.VAN: The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs - Arch.Int.Pharmacodyn.160 (1966) 492-494
- ROSSUM, J.M.VAN: Farmacologie van psychofarmaca - T.Geneesk. (Belg.) 23 (1967) 1117-1152
- ROSSUM, J.M.VAN, HURKMANS, J.A.TH.M.: Mechanisms of action of psychomotor stimulant drugs: significance of dopamine in locomotor stimulant action - Int.J.Neuropharmacol.3 (1964) 227-239
- ROSSUM, J.M.VAN, SCHOOT, J.B.VAN DER, HURKMANS, J.A.TH.M.: Mechanism of action of cocaine and amphetamine in the brain - Experientia 18 (1962) 229-231
- RUNDLES, R.W., PAPEZ, J.W.: Connections between the corpus striatum and substantia nigra in a human brain - Arch.Neurol.Psychiat.38 (1937) 550-563
- RUSHWORTH, G.: Spasticity and rigidity: an experimental study and review - J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.23 (1960) 99-117
- SANDS, I.J.: The type of personality susceptible to Parkinson disease

- J.Mount Sinai Hosp. N.Y. 9 (1942) 792-794
- SANO, I., GAMO, T., KAKIMOTO, Y., TANIGUCHI, K., TAKESADA, M., NISHINUMA, K.: Distribution of catechol compounds in human brain - Biochem.Biophys.Acta 32 (1959) 586-587
- SCHALTENBRAND, G.: The effects of stereotactic electrical stimulation in the depth of the brain - Brain 88 (1965) 835-840
- SCHALTENBRAND 1955: Discussie bij Hermann e.a. 1966
- SCHALTENBRAND, G., HUFSCHMIDT, H.J.: Die Rolle des extrapyramidalen Systems in der Organisation der Motorik - Einführung in die stereotaktischen Operationen. Ed. Schaltenbrand, H., Bailey, P. Stuttgart. Thieme, 1959
- SCHECKEL, C.L., BOFF, E.: Behavioral effects of interacting imipramine and other drugs with d-amphetamine, cocaine and tetraabenazine - Psychopharmacologia 5 (1964) 198-208
- SCHEIBEL, M.E., SCHEIBEL, A.B.: The organization of the ventral anterior nucleus of the thalamus. A Golgi study - Brain Res.1 (1966) 250-268
- SCHILDKRAUT, J.J.: The catecholamine hypothesis of affective disorders - Int.J.Psychiat.4 (1967) 203-217
- SCHILDKRAUT, J., KETY, S.S.: Biogenic amines and emotion - Science 156 (1967) 21-30
- SCHLESINGER, B.: Bemerkungen zur epidemischen Enzephalitis - Mschr.Psychiat.Neurol.57 (1925) 160-190
- SCHNIEDEN, H.: Effect of alpha methyl dopa on experimental tremor - J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.26 (1963) 500-504
- SCHULTE, W.: Zum Selbsterleben des Parkinsonkranken - Acta Neuro-veget.26 (1964) 537-543
- SCHWAB, R.S.: Progression and prognosis in Parkinson's disease - J.Nerv.Ment.Dis.130 (1960) 556-566
- SCHWAB, R.S., ENGLAND, A.C., PETERSON, E.: Akinesia in Parkinson's disease - Neurology 9 (1959) 65-72
- SEDGWICK, E.M., WIL LIAMS, T.D.: The response of single units in the caudate nucleus to peripheral stimulation - J.Physiol. (Lond.) 189 (1967) 281-298
- SEIDEN, L.S., CARLSSON, A.: Brain and heart catecholamine levels after L-dopa administration in reserpine treated mice: correlations with a conditioned avoidance response - Psychopharmacologia 5 (1964) 178-181
- SEIDEN, L.S., HANSEN, L.C.F.: Reversal of the reserpine-induced suppression of the conditioned avoidance response in the cat by L-dopa - Psychopharmacologia 6 (1964) 239-244

- SHUTE, C.C.D., LEWIS, P.R.: Cholinergic and monoaminergic pathways in the hypothalamus - *Brit.Med.Bull.* 22 (1966a) 221-226
- SHUTE, C.C.D., LEWIS, P.R.: Cholinergic and monoaminergic systems of the brain - *Nature* 212 (1966b) 710-711
- SHUTE, C.C.D., LEWIS, P.R.: The ascending cholinergic reticular system: neocortical, olfactory and subcortical projections - *Brain* 90 (1967) 497-521
- SIGWALD, J., RAVERDY, PH., PIOT, CL., BOUTTIER, D.: Etude de l'antagonisme entre symptômes parkinsoniens et choréo-athétosiques observés en cliniques ou après applications thérapeutiques - *Rev. Neurol. (Paris)* 110 (1964) 571-579
- SJOERDSMA, A., ENGELMAN, K., SPECTOR, S., UDENFRIEND, S.: Inhibition of catecholamine synthesis in man with alpha-methyl-tyrosine, an inhibitor of tyrosine-hydroxylase - *Lancet* 2 (1965) 1092-1094
- SMITH, M.C.: Stereotactic operations for Parkinson's disease. Anatomical observations - *Modern trends in Neurology* 4. London. Butterworths. 1967. pp.21-52
- SMYTHIES, J.R., SYKES, E.A.: Structure-activity relationship studies on mescaline: the effect of dimethoxyphenylethylamine and N:N-dimethylmescaline on the conditioned avoidance response in the rat - *Psychopharmacologia* 8 (1966) 324-330
- SOUQUES, M.A.: Rapports sur les syndromes parkinsoniens - *Rev. Neurol. (Paris)* 37 (1921) 534-573
- SOUQUES, M.A.: Emotions et paralysis agitante - *Rev.Neurol. (Paris)* 37 (1921) 575-578
- SOURKES, T.L.: Cerebral and other diseases with disturbance of amine metabolism - *Biogenic amines. Progress in brain research* 8 (1964) 186-197
- SPATZ, H.: Über Beziehungen zwischen der Substantia nigra des Mittelhirnfusses und dem Globus pallidus des Linsenkerns - *Verh. Anat.Ges.* 31 (1922) 159-180
- SPIEGEL, E.A.: Die Bedeutung des Forelschen Feldes für die Neuro-Chirurgie und Neurophysiologie - *Acta Neurochir.* 13 (1965) 292-304
- SPIEGEL, E.A., WYCIS, H.T.: *Stereoencephalotomy*. Vol.II. New York. Grune & Stratton. 1962
- SPIEGEL, E.A., WYCIS, H.T., SZEKELY, E.G., CONSTANTINOVICI, A., EGYED, J.J., GILDENBERG, P., LEHMAN, R., WERTHAN, M.: Role of caudate nucleus in parkinsonian bradykinesia - *Confin. Neurol.* 26 (1965) 336-341

- SPOERLEIN, M.T., VANDERWENDE, C.: Nature of the tremors induced by p-methoxydopamine - *Life Sci.* 6 (1967) 2029-2035
- SPOLTER, H., THOMPSON, H.G.: Factors affecting lactic dehydrogenase and glutamic oxalacetic transaminase activities in cerebrospinal fluid - *Neurology* 12 (1962) 53-59
- STEG, G.: The function of muscle spindles in spasticity and rigidity - *Acta Neurol.Scand.* suppl.3, 38 (1962) 53-59
- STEG, G.: Efferent muscle innervation and rigidity - *Acta Physiol. Scand.* suppl.225, 61 (1964)
- STEINER, F.A., MEYER, M.: Actions of L-glutamate, acetylcholine and dopamine on single neurones in the nuclei cuneatus and gracilis of the cat - *Experientia* 22 (1966) 58-59
- STERN, F.: *Die epidemische Encephalitis*. Berlin, Springer. 2.A. 1928
- STERN, G.: Equine parkinsonism - *Rev.Neurol. (Paris)* 110 (1964) 579-581
- STJÄRNE, L.: Studies on noradrenaline biosynthesis in nerve tissue - *Acta Physiol.Scand.* 67 (1966) 441-454
- STRANG, R.R.: Imipramine in treatment of parkinsonism: a double-blind placebo study - *Brit.Med.J.* 2 (1965) 33-34
- STRAUS, E.: Die aufrechte Haltung - *Mtschr.Psychiat.Neurol.* 117 (1949) 367-379
- SULSER, F., SOROKO, F.: On the role of rate of brain norepinephrine release in the antibenzoquinolizine action of desipramine - *Psychopharmacologia* 8 (1965) 191-200
- SWETT, J.E., BOURASSA, C.M.: Short latency activation of pyramidal tract cells by group I afferent volleys in the cat - *J.Physiol. (Lond.)* 189 (1967) 101-117
- TRÉTIAKOFF, C.: Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering - *Proefschrift Parijs* 1919
- TSCHABITSCHER, H., CZERWENKA-WENKSTETTEN, H.: Affekt und Muskelspannung - *Muskel und Psyche*. Basel, Karger. 1964. pp.59-73
- TURNER, W.J., MERLIS, S.: A clinical trial of pargyline and dopa in psychotic subjects - *Dis.Nerv.Syst.* 25 (1964) 538-546
- UMBACH, W.: Versuche zur Epilepsiebehandlung durch gezielte Tiefen-Ausschaltungen - *Acta Neurochir.* 5 (1957) 321-329
- UMBACH, W.: Vegetative Reaktionen bei elektrischer Reizung und Ausschaltung in subcortikalen Hirnstrukturen des Menschen - *Acta Neuroveget.* 23 (1962) 225-245
- UMBACH, W.: Klinische Untersuchungen der vegetativen Steuerung

- beim Parkinson-Syndrom postencephalitischer und anderer Aetio-
logie vor und nach der stereotaktischen Operation - *Acta Neuro-
veget.* 26 (1964) 552-576
- UMBACH, W.: Different effects of drugs before and after stereotaxic
operation - *Confin.Neurol.* 27 (1966) 258-261
- UMBACH, W., EHRHARDT, K.J.: Ableitungen mit Mikroelektroden in
den Stammganglien des Menschen - *Arch.Psychiat.Nervenkr.* 207
(1965) 106-113
- UMBACH, W., SCHMIDT, K.: Beobachtungen über vegetative Reaktionen
bei stereotaktischen Hirnoperationen am Menschen - *Verh.Deutsch.
Ges.Inn.Med.* 68 (1962) 31-47
- UNO, M., KUBOTA, K., OHYE, CH., NAGAO, T., NARABAYASHI, H.:
Topographical arrangement between thalamic ventrolateral nucleus
and precentral motor cortex in man - *Electroenceph.Clin.Neuro-
physiol.* 22 (1967) 437-443
- VANDERHAEGEN, J.J., MANIL, J., FRANKEN, L., CAPPEL, R.: Deux
observations de spasme de torsion accompagné de choréopathie
avec nombreux corps de Lafora dans la partie externe du globus
pallidus - *Acta Neuropath.* 9 (1967) 45-52
- VERHAART, W.J.C.: Fibre systems of the basal ganglia in systematic
diseases - *Proc.I.Int.Congress Neurol.Sci. Brussel* 5 (1957) 127-132
- VOORHOEVE, P.E., KANTEN, R.W.VAN: Reflex behaviour of fusimotor
neurones of the cat upon electrical stimulation of various afferent
fibers - *Acta Physiol.Pharmacol.Neurl.* 10 (1962) 391-407
- VOORHOEVE, P.E.: Physiological aspects of the motor system - *Psy-
chiat.Neurol.Neurochir.* 71 (1968) 303-307
- VOORHOEVE, P.E., WALTER, W.G., BRINK, G.VAN DEN: Physiologie
van het centrale zenuwstelsel en de zintuigen. Amsterdam, NHUM.
1968
- WADA, J.A., McGEER, E.G.: Central aromatic amines and behaviour
- *Arch.Neurol.* 14 (1966) 129-142
- WAGNER, A.: Veränderungen der γ -Aktivität durch Reizungen im Zwi-
schen- und Mittelhirn bei der Katze - *Lectures on the diencephalon.
Progress in Brain Research* 5 (1964) 67-73
- WALDER H.A.D.: Toepassing van de bevroezingsmethodiek in de neuro-
chirurgie. Proefschrift Nijmegen 1966
- WALDER, H.A.D.: Cryo-neurochirurgie - *Nederl.T.Geneesk.* 112 (1968)
1133-1135
- WALKER, A.E.: The primate thalamus. Chicago Univ.Press 1938

- WALKER, A.E., BOTERELL, E.H.: The syndrome of the superior cerebellar peduncle in the monkey - *Brain* 60 (1937) 329-353
- WALSHE, F.M.R.: Observations on the nature of the muscular rigidity of paralysis agitans and on its relationship to tremor - *Brain* 47 (1924) 159-177
- WALTZ, J.M., RIKLAN, M., STELLAR, S., COOPER, I.S.: Cryothalamectomy for Parkinson's disease - *Neurology* 16 (1966) 994-1002
- WARD, A.A., McCULLOCH, W.S., MAGOUN, H.W.: Production of an alternating tremor at rest in monkeys - *J.Neurophysiol.* 11 (1948) 317-330
- WEINBERGER, N.M., VELASCO, M., LINDSLEY, D.B.: Effects of lesions upon thalamically induced electrocortical desynchronization and recruiting - *Electroenceph.Clin.Neurophysiol.* 18 (1965) 369-377
- WERTHEIMER, J.: Syndromes extra-pyramidaux permanents consécutifs à l'administration prolongée de neuroleptiques. Proefschrift Lausanne 1965
- WESTLAKE, R.J., TEW, J.M.: Urinary amines in patients undergoing thalamotomy for Parkinson's disease - *Neurology* 16 (1966) 619-620
- WHITTAKER, V.P.: Investigations on the storage sites of biogenic amines in the central nervous system - *Biogenic amines. Progress in Brain Research* 8 (1964) 90-117
- WINKLER, C.: De bouw van het zenuwstelsel. D.I.V. Haarlem. Bohn. 1933
- WOODBURNE, R.T., CROSBY, E.C., McCOTTER, R.E.: The mammalian midbrain and isthmus regions. Part II. The fiber connections. The relations of the tegmentum of the midbrain with the basal ganglia in macaca mulatta - *J.Comp.Neurol.* 85 (1946) 67-92
- WUNDERLI, J.: Über anarthrie und dysarthrie bei Parkinsonismus, infantiler Pseudobulbärparalyse und Schädeltrauma - *Schweiz.Arch. Neurol.Psychiat.* 90 (1962) 74-103
- WYCIS, H.T., SZEKELY, E.G., SPIEGEL, E.A.: Tremor on stimulation of the midbrain tegmentum after degeneration of the brachium conjunctivum - *J.Neuropath.Exp.Neurol.* 16 (1957) 79-84
- YORK, D.H.: The inhibitory action of dopamine on neurones of the caudate nucleus - *Brain Res.* 5 (1967) 263-266
- YOSHIDA, T.: Anatomische Bahnverbindungen der Basalganglien untersucht an Gehirnen nach stereotaktischen Operationen - *Confin. Neurol.* 26 (1965) 485-491
- ZUTT, J.: Die innere Haltung - *M Schr. Psychiat.Neurol.* 73 (1929) 52-100, 243-262, 330-383

ZUTT, J.: Blick und Stimme - Auf dem Wege zu einer anthropologischen Psychiatrie. Berlin, Springer, 1963. pp.389-405

ZUTT, J.: Vom gelebten Welthaften Leibe - Aufdem Wege einer anthropologischen Psychiatrie. Berlin, Springer, 1963. pp.406-410

STELLINGEN

I

Het vanuit een objectiverende attitude generaliseren van de graad van invaliditeit in een spreekkamersituatie, blijkt bij paralyse agitante patiënten een hachelijke zaak te zijn.

II

Stoornissen van de olfactoire perceptie vormen een frequent voorkomend symptoom bij lijders aan paralyse agitante.

III

Het tremorerend-, rigide- en hypokinetisch-zich-gedragen van Parkinson-lijders brengt op symbolisch interpreteerbare wijze de graad van regressie van het persoonlijke bestaan van de patiënt tot uitdrukking.

IV

Het gunstige effect, dat alfa-methyl-para tyrosine heeft op de dyskinesie van lijders aan chorea van Huntington, steunt de catecholaminehypothese betreffende de farmacologische basis van hun motorische symptomen.

V

Het lijkt aannemelijk, dat door experimentele toepassing van parachlorophenylalanine een beter inzicht verkregen wordt in de materieel-nervale voorwaarden van de oligophrenia phenylpyruvica.

LIPTON, M.A., GORDON, R., GUROFF, G., UDEN-FRIEND, S.: Science 156 (1967) 248-250

VI

De 'maligne otitis externa' dient primair met een adequate chirurgische therapie behandeld te worden.

CHANDLER, J.R.: Laryngoscope St.Louis 78 (1968) 1257-1294

VII

Aan het glucosegehalte van het pleuravocht mag, noch voor de diagnose tuberculose, noch voor de diagnose reumatische pleuritis een absolute waarde worden toegekend.

BARBER, L.M., MAZZADI, L., DEAKINS, D.D., REESE, C.N., ROGERS, W.L.: Dis.Chest 31 (1957) 680-687
WALKER, W.C., WRIGHT, V.: Ann.Rheum.Dis.26 (1967) 467-474

VIII

Bij aanwezigheid van hoge titers antilichamen tegen thyreoidmicrosomen bij patiënten lijdende aan hyperthyreoidie, dient men terughoudend te zijn met subtotale strumectomie.

IRVINE, W.J., STEWART, A.G. in: Thyrotoxicosis. London, Livingston. 1967. pp.111-122

IX

Bij ziekten, die leiden tot chronische invaliditeit van de patiënt en in het bijzonder bij primair chronisch reumatoïde artritis, bestaat kans op een te laat gediagnostiseerd worden van een sepsis met etterige (poly-)artritis, vooral omdat koorts en leukocytose hierbij als symptomen kunnen ontbreken.

KELLGREN, J.H., BALL, J., FAIRBROTHER, R.W.,
BARNES, K.L.: Brit.Med.J.1 (1958) 1193-1200
RIMOIN, D.L., WENNBERG, J.E.: J.A.M.A.196 (1966)
617-621

X

Bij pasgeborenen met een opvallende groei-achterstand dient nauwkeurig het glucosegehalte van het bloed gecontroleerd te worden, teneinde cerebrale beschadigingen ten gevolge van een symptoomloze hypoglycemie te voorkomen.

BROWN, R.J.K., WALLIS, P.G.: Lancet (Lond.) 1 (1963)
1278-1282
SENNEMA, G.E.: Maandschr.Kindergeneesk.36 (1968)
179-187

XI

De huisarts behoort stelselmatig te worden ingelicht omtrent iedere belangrijke diagnostische bevinding en betrokken te worden bij iedere ingrijpende therapie van de specialist.

